特集

「最近の脳科学」

アルコールと神経障害

鈴木 裕

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

Alcohol and Neurological Diseases

Yutaka SUZUKI

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Archeological evidence from ancient Chinese and Mesopotamian civilizations has shown that humans have been drinking alcohol for several thousand years. Alcohol is consumed for various reasons, including recovery from daily fatigue, alleviation of psychological stress, and promotion of smooth personal relationships, and its effects may indeed be remarkable. However, excessive consumption of alcohol (60 g/day<) results in damage to various organs. Examples of diseases involving by damage to the nervous system include polyneuritis, cerebellar degeneration, alcoholic dementia, pellagra encephalopathy, Marchiafava-Bignami and Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol consumption influences the fluidity of the membrane of nerve cells and changes the composition of these membranes. Alcohol and acetaldehyde in the brain influences the appearance of receptors involved in metabolizing neurotransmitter, synthesis of neurotransmitters and modulation of the functions.

It is estimated that there are sixty to sixty-five million people who drink alcohol in Japan. It is speculated that 12–13% of men and 3–4% of women in the Japanese population are heavy drinkers. About half of Japanese lack ALDH2 (aldehyde dehydrogenase 2), an enzyme involved in alcohol metabolism. Therefore, it is speculated that the Japanese people are easily influenced by excessive alcohol drinking. As indicated above, consumption of alcohol causes many neurologic diseases, and some of these diseases need to be diagnosed and treated at an early stage, especially Wernicke-Korsakoff syndrome, Marchiafava-Bignami and pellagra, because delays in treatment may be fatal. It is important for heavy alcohol drinkers stop drinking or at least drink moderately.

Key words: acetaldehyde dehydrogenase, Wernicke-Korsakoff syndrome, pellagra, Marchiafava-Bignami, alcoholic polyneuropathy

アセトアルデヒド脱水素酵素, Wernicke-Korsakoff 症候群, ペラグラ脳症, Marchiafava-Bignami 病, アルコール性多発ニューロパチー

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (3): 150–154)

はじめに

アルコールと人との関わりは古い。紀元前数千年前から中国やメソポタミアで既に飲酒されていた。現在、イスラム社会などを除き、世界中で数十億人が飲酒している。日本での飲酒人口は、女性を中心に徐々に増加しており、成人の約 60% にあたる約 6,000 ~ 6,500 万人と推定される。適正飲酒（日本酒 1 合程度）であれば、疲労を和らげ、多幸感や快適な睡眠がえられ、人間関係を円滑にし、仕事や日常生活の活力になる。また適正飲酒は、全く飲酒しない人と比べても脳血管障害のリスクを低下させるといわれている¹⁾。しかし、多量飲酒（日本酒 3 合以上）すると諸臓器に甚大な影響を及ぼす。神経系でも急性アルコール中毒、アルコール性認知症、アルコール性多発ニューロパチー、Wernicke 脳症、ペラグラ脳症、アルコール性小脳変性症など多くの疾患が生じてくる。

I. アルコール代謝と日本人の特徴

アルコールは主としてアルコール脱水素酵素 (ADH) に

よりアセトアルデヒドに代謝される。アセトアルデヒドは更にアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸に代謝される。ALDH にはアイソザイムがあり、ALDH2 がこの働きに携わっている。日本人は ALDH2 のホモ欠損者が 7%、ヘテロ欠損者が 35% である。前者がいわゆる“全く飲めない人”で、後者が“弱い人”である。両者ともに飲酒するとアセトアルデヒドによる顔面紅潮、頭痛、吐き気などのフラッシャーの症状が出現する。前者は、この症状が激烈でほとんど飲酒しないが、後者は習慣的飲酒によりある程度飲酒できるようになる。その結果、アセトアルデヒドが高濃度になりやすく発癌しやすくなると考えられている。口腔、咽頭、喉頭癌、食道癌、胃癌の発症率を増加させるという報告が多くある。また ADH にもアイソザイムがあり ADH1B には高活性型と低活性型がある。低活性型の人アセトアルデヒドの濃度が上昇しにくいので大酒家になりやすく要注意である。日本人は約 10% が低活性型である。ADH1B が低活性型でかつ ALDH2 欠損者が大酒家になった場合が最も危険である。断酒後、数日間は脳内にアセトアルデヒドが停滞しているのでその毒性が危惧さ

れる。

適正飲酒量は、ALDH2 の欠損のしていない日本人では日本酒 1 合/日程度である。日本人の多量飲酒者（日本酒 3 合以上）は男性の 12–13%，女性の 3–4%と推定されている。

II. アルコール関連神経障害の発症機序

アルコール関連疾患は、アルコールやアセトアルデヒドの脳への直接障害のほかにビタミンなどの欠乏症、電解質異常、代謝障害など複数の要因が関与して発症することが多い。多量飲酒者では一般に偏食による各種栄養素の摂取不足、腸管の絨毛が障害による消化管での吸収障害などが生じやすい。またアルコールの代謝により各種ビタミンの必要量が増加して、ビタミン欠乏状態になりやすい。

アルコールは神経細胞膜の流動性を低下させ、神経細胞膜の脂質組成や代謝を変化させる。アルコールおよびアセトアルデヒドが直接神経細胞を障害し、神経細胞を減少させる。詳細な機序は不明であるが神経細胞の代謝や微量元素の変化が関与していると推測される。特に前頭葉や海馬などの辺縁系、小脳が影響を受けやすい。末梢神経では主として軸索が障害される。

アルコールは神経伝達物質にも影響を与える。興奮系の神経伝達物質であるグルタミン酸の働きを抑制し、抑制系の神経伝達物質である GABA 受容体を刺激し、鎮静や催眠の作用を発揮する。また GABA 作動性線維はドーパミン作動性を抑制するように働くが、GABA 受容体にアルコールが作用するとこの働きが弱まりドーパミンの放出が促進され、多幸感、快感を感じるようになる。このドーパミンの作用により、繰り返し飲酒すると、脳内へのアルコールの強化作用（飲酒欲求）に対する感受性が増大し、アルコール依存症が形成される。さらに多発ニューロパチーがある場合は、耐え難い異常知覚や疼痛が両下肢遠位部に生じるが、飲酒すると軽快するので酒量が増えてしまう。

またアルコールはセロトニンの放出を促進し、不安、恐怖感を抑制し、気分を鎮静化させる。NMDA 受容体にも作用し記憶力減退、学習能力の減退を生じさせる。過量の飲酒は死亡率を増加させ、口腔、咽頭、喉頭癌、食道癌の発症率を増加させるが、神経系の悪性腫瘍が増加するという報告はない。

III. 主なアルコール関連神経疾患

A. 急性

1. 急性アルコール中毒

アルコールの処理能力には限界があり短時間に多量飲酒すれば誰にでも生じる。一般に日本酒 1 合を処理するには 3 時間かかる。しかし個人差があり少量飲酒でも生じることもある。特に日本人は ALDH2 活性が欠落して

いる“全く飲めない人”や“弱い人”が多いので注意が必要である。軽症であれば言語不明瞭、協調運動障害、興奮などが出現する程度で、治療は安静にして嘔吐による窒息に注意すれば良い。しかし、重症になると昏睡、呼吸抑制が生じ死に至ることもある。血圧低下、不整脈、呼吸抑制が生じた場合は補液や人工呼吸器の装着も必要となる。本疾患の発症には予防が重要である。空腹時の飲酒は避け、はじめの 30 分はなるべくゆっくり飲み、自分の適量を知ることが重要である。一気のみは避け、他人には強制的には決して飲ませないことも重要である。

2. アルコール性低血糖症

空腹時に大量飲酒をすると、冷や汗、動悸、振戦、眼前暗黒感などの低血糖症状が生じることがある。空腹時には肝臓でグリコーゲンからグルコースが新生されるが、NAD⁺が必要である。大量のアルコール処理のために NAD⁺が消費されて不足すると肝臓でグルコース新生がうまく行えず低血糖となることがある。

3. アルコール関連失神

飲み会で失神する人を稀ならずみかける。アルコールにより、全身の末梢血管抵抗が減少しているため、起立性低血圧などが生じるからである。ビールなどを多量に摂取後、排尿すると生じやすい。

B. 慢性

1. アルコール性大脳萎縮症（認知症）

慢性多量飲酒者で脳の萎縮や進行性の認知症が生じることがある。アルコールの直接の毒性、慢性的な栄養障害、肝機能障害など多数の要因が関与して発症すると思われる。頭部 CT や MRI で脳室の拡大、大脳間裂や Sylvius 裂の開大をみとめる。磁気刺激では中枢伝導時間が延長し、P300 潜時延長、WAIS-R 低値がみられることがある。また認知症が明らかでなくても大脳や海馬の萎縮がみとめられる場合がある²⁾。断酒しても改善しない場合が多い。

2. アルコール性小脳変性症

1959 年に Victor らが 11 例の慢性アルコール中毒患者の剖検所見を報告した。起立、歩行失調と下肢の協調運動障害が主症状であり、開脚性歩行を呈し、継ぎ足歩行が困難となる。亜急性～慢性に経過する。小脳の虫部上面と上葉が主に萎縮するが、小脳半球の変化には乏しく脳幹は萎縮しない。病理学的にはプルキンエ細胞の脱落と顆粒細胞の脱落がみられる。主因は、アルコールやアルデヒドなどが直接、小脳を障害するためと推測されている。治療は、断酒をしてビタミンを含む十分な栄養を摂取させることであるが、症状が軽快しないことが多い。

3. Wernicke-Korsakoff 症候群

チアミン（ビタミン B₁）欠乏によって生じる意識障害、

Fig. 1 Man, 42 years old, pellagra encephalopathy. Eruption with squama is seen on the foot.

眼球運動障害，運動失調を三徴とする急性ないし亜急性の脳症である。チアミン欠乏の原因は，不適切な食事によるビタミン B₁ の摂取不足，アルコール代謝によるビタミン B₁ 消費の増大，腸管からの吸収障害，などが考えられる。無治療であると全外眼筋麻痺となり，意識障害が進行し昏睡になり死に至ることもある。初期にはふらつき，めまい，複視を訴える程度であるので見逃さないようにしなければならない。第3,4脳室周囲灰白質，中脳水道周囲灰白質，乳頭体が左右対称性に障害される。MRI では病変部位に T₂ 強調画像，FLAIR 画像で高信号を呈することが多い。脳血流低下が低下するが，動脈硬化が基盤にあることや脳代謝が低下しているためである³⁾。この血流低下は早期に治療を行えば回復できる可能性がある⁴⁾。ビタミン B₁ の低値や赤血球中の transketolase 活性の低下があれば診断確定であるが，結果の判明には時間を要するため，本疾患を疑った場合は直ちにビタミン B₁ を大量投与する。早期に診断し，治療を開始すれば全く後遺症を残さずに改善することも少なくない。

Wernicke 脳症に引き続き，亜急性の経過で健忘，作話などが生じる場合があり，これを Korsakoff 症候群という。両者は，病理学的に同一であり Wernicke-Korsakoff 症候群とよばれることもある。Wernicke 脳症を早期の段

階で治療開始すると Korsakoff 症候群に移行する可能性は低い⁵⁾。

4. ペラグラ脳症

ナイアシン(ニコチン酸，ニコチン酸アミド)の欠乏によって生じる皮膚症状が特徴的な脳症である。認知症，下痢，皮膚炎が三徴である。日光曝露部位に，色素沈着と鱗屑を伴った皮疹を呈する (Fig. 1)。運動失調，眼振，瞳孔異常，痙性対麻痺，錐体外路徴候，筋強剛，ミオクロームスなどが出現することもある。偏食によるトリプトファン(ニコチン酸の前駆物質)の摂取不足，吸収障害(Hartnup 病)，カルチノイド症候群，アルコール代謝によるニコチン酸の消費増大などが原因である。ニコチン酸は NAD の前駆物質であり，多くの生体反応に関与するためニコチン酸が不足すると多彩な症状が出現する。皮膚症状が目立たず，うつ傾向，不眠，昏迷，妄想，幻覚などの神経症状が前景となることがある。治療はニコチン酸やニコチン酸アミドの投与を行う。

5. 橋中心髄鞘崩壊症

基盤に低 Na 血症があると生じやすい。本疾患の 70-80% は多量飲酒者である。慢性アルコール中毒患者は Na の摂取不足により低 Na 血症が生じやすいからである。低 Na 血症状態では浸透圧変化が生じやすい。浸透圧変化があると，血管浮腫が生じ，その結果，橋底部に脱髄がおこり，急性に意識障害，仮性球麻痺，四肢麻痺，眼球運動障害などが生じる。MRI では橋底部中心に T₁ 強調画像で低信号，T₂ 強調画像で高信号を認める。医原性に低 Na 血症の急速な補正でも生じるので十分に注意が必要である。低 Na 血症の補正は Na 10 mmol/l/日以下が望ましい⁶⁾。しかし，低 Na 血症を伴わない多量飲酒者での発症も報告されており，栄養障害，アルコールの直接毒性の関与も疑われる。

6. Marchiafava-Bignami 病

脳梁を中心に脱髄壊死が生じる疾患である。半月円中心，前交連，視交叉，中小脳脚なども障害される。急性に昏睡になるものと亜急性に認知症，性格変化，筋緊張亢進を生じるものがある。前者は白質壊死が主体で後者は脱髄が主体である⁵⁾。アルコールまたはアセトアルデヒドが直接，脳梁などの血液脳関門を破壊して脱髄，浮腫，壊死などが生じると推測される。稀な疾患と考えられていたが，MRI で発症早期に診断されることも多くなってきた。病変部位に拡散強調，FLAIR，T₂ 強調画像で高信号をみとめる (Fig. 2)。治療はビタミン剤の大量投与やステロイドの投与などを行う。早期に診断，治療を行うと軽度の後遺症を残す程度でおさまることもある。多量飲酒者に多く発症するが，低栄養状態患者での発症もしばしば報告されている。

7. アルコール性多発ニューロパチー

アルコールの直接毒性およびビタミンなどの栄養障害が原因と考えられている。症状は緩徐発症で四肢遠位部

Fig. 2 Man, 60 years old, Marchiafava-Bignami disease. Cranial MRI axial DWI shows abnormalities in the corpus callosum.

優位に対称性に生じる。異常知覚や疼痛が両下肢遠位部に始まり次第に上行する。次いで上肢の遠位部にも出現し、手袋靴下型の知覚障害を呈する。筋力低下は軽度である。飲酒により一時軽快するので飲酒量が増大し、症状は更に増悪するという悪循環になる。自律神経が障害されてインポテンツや発汗異常などを生じることもある。軸索障害が主体であるので末梢神経伝導速度検査では誘発波形の低下が感覚神経、運動神経ともにみられる。これは本人が症状を自覚していなくてもみられる。治療は禁酒とビタミン剤の投与であるが、治療抵抗性のことが多い。痛みの対症療法としてカルバマゼピンやフェニトインなどの抗てんかん薬、アミノトリプチンなどの三環系抗うつ薬などを投与する。

C. アルコール離脱症候群

慢性多量飲酒者が、飲酒を急に中断した場合に生じる。詳細な機序は不明であるが、GABA 受容体やNMDA 受容体が関与している。慢性多量飲酒者では、アルコールの作用により神経細胞の活動性を抑制させる GABA 受容体機能が低下し、興奮性作用を持つ NMDA 受容体機能が亢進してバランスが保たれている。この状態でアルコール濃度が急激に低下すると神経が過剰に興奮して発症すると推測されている⁷⁾。飲酒中断後、2 日以内に生じる早期離脱症候群と 2 日～7 日頃までに生じる後期離脱症候群に大別される。

早期離脱症候群は断酒後、20 時間前後がピークである。焦燥感、抑うつ気分、不安、不眠、易怒性、一過性の幻覚などの精神症状、頻脈、血圧上昇、振戦などの自律神経症状などが生じる。姿勢時振戦が最も頻繁にみられる。離脱性痙攣発作が生じることもあり、断酒後、数時間から 13–24 時間に最も多い。全身性强直性間代性痙

攣(大発作)が多い。光刺激に誘発されてミオクローヌスが生じることもある。本症候群の予防にはベンゾジアゼピン系薬物を用い、発作が起きた場合は、ジアゼパム 10 mg を経口または筋注する。

栄養障害、脱水、感染症、電解質異常などがあると早期離脱症候群から後期離脱症候群に移行しやすくなる。早期離脱症候群でみられた諸症状が著明になる。特に振戦が著明で、記憶障害、睡眠リズムの障害なども生じてくる。治療は早期離脱症候群と同様にベンゾジアゼピン系薬物を用いる。重篤な精神症状がある場合にはブチロフェノン系やリスペリドンも用いる。全身管理が重要で、補液と十分量のビタミンを投与する。死亡率は 10–15% である。

IV. その他

1. 肝性脳症

アルコール性肝機能障害が高度になるとアンモニアなどの神経毒性物質が脳内に移行して発症する。認知症、軽度の意識障害、はばたき振戦が生じる。羽ばたき振戦は、手関節を背屈させて手指を伸展させる姿勢を患者に指示すると、手関節と手指関節が掌屈と背屈を繰り返す状態である。

2. 外傷によるもの

多量飲酒すると、痛覚の閾値が上昇するので外傷があっても自覚していないことが多い。泥酔者の意識障害患者を診た場合には外傷性病変の有無を確認することが重要である。特に脳挫傷と慢性硬膜下血腫の有無に注意する。

3. 脳血管障害

死亡率と脳血管障害は U カーブ効果がみられる。少量の飲酒(エタノール 12 g/日未満)は、全く飲酒をしない人と比べても脳梗塞の発症を減少させるが、多量の飲酒(60 g/日以上)は脳梗塞の発症を増加させる^{8,9)}。高血圧を伴う多量飲酒者(34 g/日以上)は、少量飲酒者よりも脳出血の発症が増加する¹⁰⁾。

ま と め

アルコール摂取に伴う神経障害は多様なものがあり、多発ニューロパチーの頻度が高い。Wernicke 脳症、ペラグラ脳症、Marchiafava-Bignami 病など早期診断、早期治療が重要な疾患もある。

文 献

- 1) Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, et al. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; 1: 580–583.
- 2) Suzuki Y, Oishi M, Ogawa K, et al. Atrophy of the Parahippocampal Gyrus and Regional Cerebral Blood Flow in the Limbic System in Chronic Alcoholic Patients. *Alcohol* 2010; 44 (5): 439–445.
- 3) Oishi M, Mochizuki Y, Takasu T, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular response to acetazolamide in patients with

- chronic alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 100–102.
- 4) Suzuki Y, Ogawa K, Oishi M, et al. Recovery of Decreased Cerebral Blood Flow in Wernicke's Encephalopathy Following Abstinence from Alcohol. *Cesk Slov Neurol N* 2010; **73/106** (2): 187–189.
- 5) Brion S. Marchiafava-Bignami syndrome. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology* 28. Amsterdam: Elsevier, 1977; 317–329, 1977.
- 6) Soupart A, Decaux, G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996; **46**: 149–169.
- 7) 伊藤瑞規, 渡邊宏久, 祖父江元. 離脱症候群 (振戦譫妄). *神経内科*, 2005; **62**: 413–417.
- 8) Reynolds K, Lewis B, Nolen, JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; **289**: 579–588.
- 9) 鈴木 裕, 小川克彦, 石原正樹, 他. アルコール摂取と脳梗塞についての検討. *アルコールと医学生物学*, 2009; **28**: 62–65.
- 10) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto, H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995; **26**: 368–372.
-