

アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群に随伴したと思われる 攻撃性にメマンチンが有効であった1症例

¹東京女子医科大学医学部精神医学講座

²久喜すずのき病院精神科

スズキ エリコ^{1,2}・タカハシ ヒトシ¹・イシゴウオカ ジュン¹
鈴木枝里子^{1,2}・高橋 一志¹・石郷岡 純¹

(受理 平成27年11月24日)

Preferable Effect of Memantin on Behavioral Problems in a Patient with Alcohol-induced Wernicke-Korsakoff Syndrome

Eriko SUZUKI^{1,2}, Hitoshi TAKAHASHI¹ and Jun ISHIGOOKA¹

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

²Department of Psychiatry, Kukisuzunoki Hospital

Alcoholism, or chronic alcohol abuse, is the number one cause of Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS). Ten percent or more of the number in patients with alcoholism have been reported to develop WKS. Wernicke encephalopathy is a neurological disease characterized by the clinical triad of confusion, the inability to coordinate voluntary movement (ataxia), and eye (ocular) abnormalities. Korsakoff syndrome, which often follows Wernicke encephalopathy, is a mental disorder characterized by disproportionate memory loss in relation to other mental aspects. When these two disorders occur together, the term WKS is used.

In general clinical settings, some patients with Korsakoff syndrome develop behavioral problems in addition to memory disturbance including aggression against caregivers, making them harder to take care of the patients. We report here in a case of patient with Korsakoff syndrome whose aggressive behavior has been well controlled by using memantin, a drug for Alzheimer's disease. To our knowledge, this is the first report describing the effect of memantin on behavioral problems in a patient with Korsakoff syndrome in Japan.

Key Words: Wernicke-Korsakoff syndrome, behavioral problem, memantin, alcohol abuse

緒 言

アルコール性コルサコフ症候群は、アルコール依存症患者の10%以上にみられ¹⁾、健忘、作話、実行機能障害などを主症状とする脳機能障害である。コルサコフ症候群は、ビタミンB1欠乏により急性に発症するウェルニッケ脳症に引き続いて起こることが多く、ウェルニッケ脳症の発見が遅れたり、適切な治療が行われない場合、20%が死亡し、生存者の85%がコルサコフ症候群に発展すると報告され²⁾、また適切な治療と断酒の継続においても、25%の患

者が慢性で不可逆的な経過をたどると言われている³⁾。コルサコフ症候群における長期経過の中では、無気力、無感情、軽度多幸感などの精神症状が多いが、まれに攻撃性や介護抵抗などの問題行動を認めることもあり、対応に難渋するケースもある。今回、我々はコルサコフ症候群に随伴した攻撃性にメマンチンが有効であった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。アルコール性コルサコフ症候群において、メマンチン投与により認知機能の改善を認めたという報告はある⁴⁾⁻⁶⁾が、随伴する攻

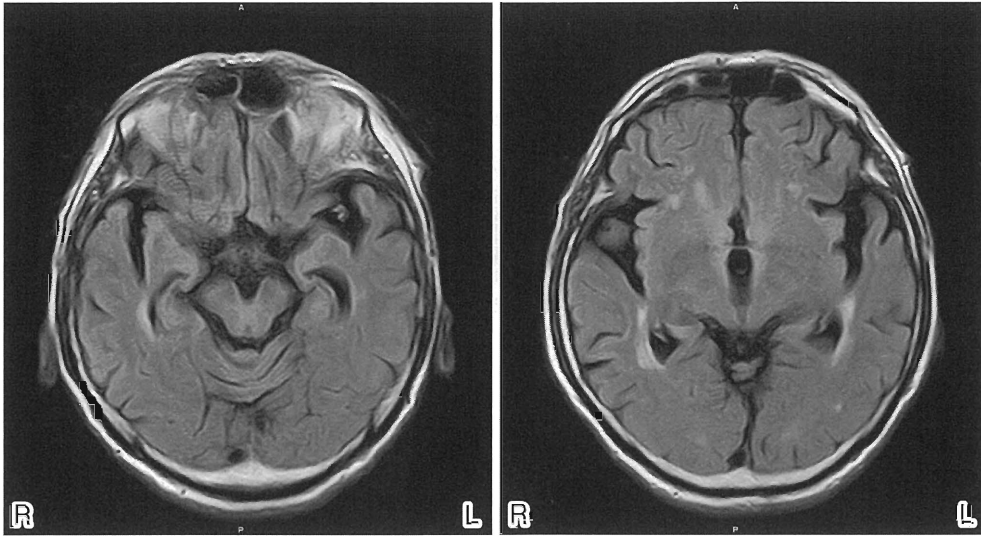


Fig. 1 MR images of 74-years-old man with chronic alcohol-induced Wernicke-Korsakoff syndrome

A Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image. Note the atrophy in the hypothalamus, and high signal intensity in periventricular gray matter and medial thalamus. Also, the atrophy was observed on frontal and temporal lobes and the multiple cerebral infarction was existed.

撃性や焦燥などの問題行動の改善に視点をあてた研究は少ない。なお、個人情報保護の観点から、発病時期、入院日時、年齢等に若干の修正を加えている。

症 例

患者：74歳，男性。

主訴：妻が患者の攻撃性や暴力に疲弊した。

既往歴：白内障手術後。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：A大学を卒業後、建設会社に勤務した。29歳で結婚し2子をもうけた。長年海外単身赴任が続き、1年に1ヵ月程度日本に帰国する生活であった。56歳時に現病発症のため帰国し、退職後は妻と2人暮らしである。

現病歴：X-52年(22歳)より、ビール500ml/日、ウイスキーボトル半分を連日飲酒した。X-18年(56歳)には海外の赴任先で独居をしていたが、不規則な食生活と昼から飲酒する生活を続け(酒量は不明)、仕事もできず問題を起こすため帰国した。帰国時には、歩行障害と眼振、失見当識を認め、B病院神経内科に緊急入院となった。ビタミンB1は15ng/mlと低下し、経過と検査所見、症状などからウェルニッケ・コルサコフ症候群と診断された。ビタミンB1を投与されたが、長谷川式認知症スケール(以後、HDS-R)にて10点程度の著明な記憶障害が残存、固定した。また、無気力や尿失禁、過食などの症状も

認めるようになった。

退院後は、妻の管理の下、断酒を継続することができているが、診察の順番を待てず暴れたり、食事をせがみ妻に暴力を振るうなどの脱抑制や、介護抵抗を認めるようになった。

その後も症状は変わらず推移したが、妻も年をとり、介護抵抗による暴力に疲弊し、X-1年(74歳)10月に当院初診した。攻撃性に対しリスパリドン2mg/日を内服したが改善なく、X年(74歳)3月に医療保護入院となった。

入院時の神経学的所見に異常を認めなかった。一般生化学的所見では、尿検査、血算、肝機能、腎機能、甲状腺ホルモン、ビタミンBとD、CRPともに異常なく、また糖尿病、梅毒、HIVに関しても異常を認めなかった。心電図検査に異常所見なく、脳波検査においては、基礎活動は、8~9Hzの α 波が主体だが、4~5Hzの θ 波の混入が多く認められた。また、頭部magnetic resonance imaging(MRI)では、視床下部の萎縮とT2およびFLAIR画像にて第3脳室周囲~両側視床内側の高信号域を示した。また、両側前頭葉と側頭葉に優位な脳萎縮と多数の陳旧性血管障害巣を認めた(Fig.1)。single photon emission computed tomography(SPECT)では、前頭葉の血流低下を認めた。精神症状は、無気力、無感情、失見当識、前向性健忘、逆行性健忘、作話、実行機能

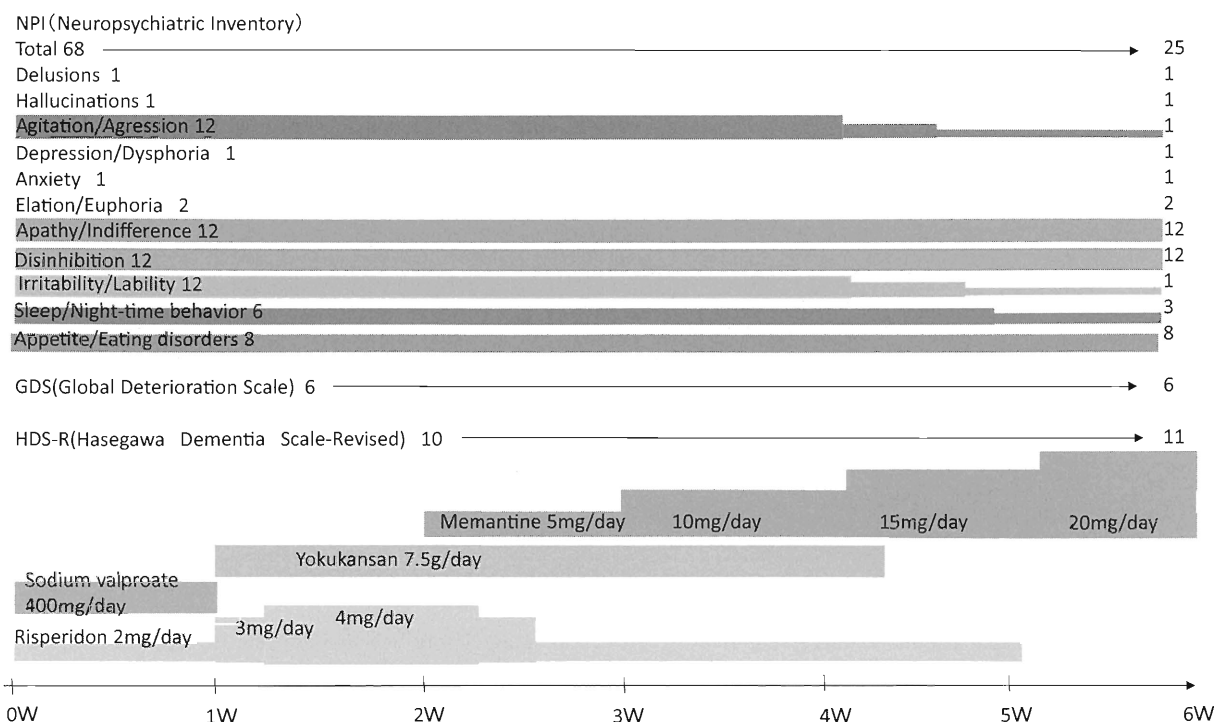


Fig. 2 Clinical course

障害、脱抑制、易怒性、攻撃性、暴力などが認められ、長谷川式認知症スケール (HDS-R) では10点と低下(3つの言葉の記銘3点、計算問題1点、物品記銘2点、言葉の流暢性4点の課題で得点)を認めた。また、Global deterioration scale (GDS) ではスコア6と重度の認知機能低下を示した。Neuropsychiatric Inventory (NPI) では、68点(妄想1点、幻覚1点、興奮12点、うつ1点、不安1点、多幸2点、無関心12点、脱抑制12点、易刺激性12点、夜間行動6点、食行動8点)であった。

X-18年にウェルニッケ・コルサコフ症候群と診断・治療後より変わらない認知機能障害と精神症状を認める長期経過と、また頭部MRIおよびSPECTの所見より、慢性期のウェルニッケ・コルサコフ症候群と診断した。易怒性や攻撃性に対し、第1病日よりリスペリドン2mgに併用してバルプロ酸400mg/日を投与したが攻撃性は改善せず、第7病日に白血球数の低下が認められたためバルプロ酸は中止とした。その後、リスペリドンを3mg/日、4mg/日と増量しつつ抑肝散7.5g/日を併用したが症状に著変はなかった。アルコール関連認知症にメマンチンを投与したところ、認知機能の改善と問題行動の軽減を認めたという報告⁴⁾があったため、適応外であることをご家族に了承の上、第13病日よりメマンチンを5mg/日で開始し、20mg/日まで漸増した。メ

マンチン15mg/日の第27病日頃から徐々に攻撃性が改善し、リスペリドンと抑肝散を漸減中止後もその状態は継続した。その後外泊を経て、第43病日に退院とし、退院後も同様の内服下で問題行動は目立たず経過している。退院時のHDS-Rは11点(3つの言葉の記銘3点、計算問題2点、物品記銘2点、言葉の流暢性4点)、およびGDSはスコア6と認知機能の改善はほぼ認めなかったが、NPIは25点(妄想1点、幻覚1点、興奮1点、うつ1点、不安1点、多幸2点、無関心12点、脱抑制12点、易刺激性1点、夜間行動3点、食行動8点)と主に興奮、易刺激性、夜間行動の項目で軽快が認められた。臨床経過はFig.2に示した。

考 察

アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群に随伴したと思われる攻撃性にメマンチンを投与し、増量とともにそれらの改善を認めた1症例を経験した。本症例は、入院後にメマンチン、リスペリドン、抑肝散を併用していた時期が5週間認められる。リスペリドンの増量時には明らかな症状改善は認めなかったのに対し、メマンチン投与時には増量と共に明らかに興奮や易刺激性の改善が認められた。また、メマンチン20mg/日の内服のみで、退院後も長期的に問題行動が目立たない状況が継続していることより、今回奏功したのはメマンチンであると考えられる。

病前は知的レベルの高い人格であり、ウェルニッケ脳症の発症直前まで仕事をすることができていたが、治療時期の遅れから Korsakoff 症候群に発展し、健忘や実行機能障害、脱抑制、攻撃性、易怒性などの精神症状が長期に渡り継続していた。入院時の頭部 MRI では、視床下部の萎縮と T2W1 と FLAIR 画像にて第 3 脳室周囲～両側視床内側の高信号域といった典型的なウェルニッケ・Korsakoff 症候群の画像所見を呈し、また前頭葉の萎縮は、アルコールの神経毒性による影響を受けやすい部位として矛盾していなかった。また、これらの画像所見を示すと共に、皮質下白質に多数の陳旧性血管障害巣を認めており、純粋な Korsakoff 症候群のみの病態像とは言いきれなかった。しかし、ビタミン B1 低下による急激な発症経過と発症直後から一貫した程度の認知機能障害と精神症状を呈していることより、今回問題となった攻撃性や易怒性に関してもウェルニッケ・Korsakoff 症候群に随伴したものと判断した。重度のアルコール依存症患者は、本症例のように血管障害やその他の認知症のリスクが高い⁷⁾とされており、実際には、純粋なエタノール神経毒性やビタミン B1 欠乏による脳病理のみの症例はむしろ少ないと思われる。

アルコール依存症患者において、慢性的なエタノールの暴露は NMDA レセプターの感受性を亢進させ、その結果グルタミン酸による神経毒性への脆弱性を増加させると言われている⁸⁾。グルタミン酸の増加は、細胞内へのカルシウム流入を増やし、その結果、神経の欠損を引き起こすことが、アルコール関連認知症（アルコール性認知症とウェルニッケ・Korsakoff 症候群を包括する概念）の原因の 1 つであり⁷⁾、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンがアルコール性認知症やウェルニッケ・Korsakoff 症候群への認知機能を改善したという報告が少数ながら存在する^{9)~10)}。Cheon らは、アルコール関連認知症の 19 人の患者に対して、メマンチン 20 mg/日を 12 週間投与し、認知機能評価、日常生活機能評価、および精神症状の評価を行った。GDS による認知機能評価、seoul instrumental activities of daily living (S-IADL) による日常生活機能評価、および NPI による精神症状評価それぞれで、治療後に有意な改善を認

めた ($p=0.034$, $p=0.034$, $p=0.000$)。NPI の下位項目としては、妄想、易刺激性、夜間行動で有意な改善を示した ($p=0.046$, $p=0.037$, $p=0.004$)。本症例においては、認知機能の改善は認められなかったが、NPI の下位項目にて興奮、易刺激性、夜間行動において改善を示しており、メマンチンの投薬により、直接的に介護者の負担となる問題行動を軽減できる可能性が示唆された。なお、詳細な認知機能評価は、興奮や易怒性を認めていたため、不可能であった。

結 語

アルコール性ウェルニッケ・Korsakoff 症候群は慢性の経過をたどり、主に健忘、実行機能障害、無気力などが主な病態であるが、興奮や易刺激性などの問題行動を認めることがあり、介護者の負担となることがある。今回我々が経験した 1 症例から、メマンチンは、Korsakoff 症候群に伴う攻撃性や易刺激性に対して有効である可能性が示唆された。

文 献

- 1) **Parsons OA, Nixon SJ:** Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* **11** (1): 205-218, 1993
- 2) **Day E, Bentham P, Callaghan R et al:** Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004033, 2004
- 3) **Day E, Bentham P, Callaghan R et al:** Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in People at Risk from Alcohol Abuse (Review). *In The Cochrane Collaboration, Wiley, Chichester* (2008)
- 4) **Choen Y, Park J, Joe K-H et al:** The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* **11**: 971-983, 2008
- 5) **Rustembegovic A, Kundurovic Z, Sapcanin A et al:** Placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-korsakoff syndrome. *Med Arh* **57**: 149-150, 2003
- 6) **Bonnet U, Taazimi B, Borda T et al:** Improvement of a woman's alcohol-related dementia via off-label memantine treatment: a 16-month clinical observation. *Ann Pharmacother* **48** (10): 1371-1375, 2014
- 7) **Harper C, Matsumoto I:** Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* **5**: 73-78, 2005
- 8) **Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS et al:** Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int* **37**: 509-533, 2000