

Clinical Question 2014年11月3日  
J Hospitalist Network

# Wernicke脳症の治療

飯塚病院

総合診療科 松永 諭

監修 吉野 俊平

分野:代謝

テーマ:治療

## 症例

アルコール依存症のある元々ADL自立した65歳男性

## 現病歴

- 元々食事を摂取せず、飲酒のみしていた
- 入院5日前より水様性下痢が出現
- 入院当日弟が発見した時には意味不明の事を喋っていた

## 既往歴

アルコール依存症 2型糖尿病

## 服用歴

定期内服なし

## 生活歴

飲酒 日本酒4-5合/日 喫煙 30本/日×50年間

## 身体所見

JCS I -2 GCS-E4V5M6

眼球運動障害と体幹失調あり

Wernicke脳症

# Wernicke脳症の疫学

• 頻度：  
剖検結果(0.8-2.8%)



臨床研究からの予想  
(0.04-0.13%)

実際は見逃している  
可能性が高い

	Prevalence (%)
Australia <sup>1,15,16</sup>	1.7-2.8
Austria <sup>13,17</sup>	0.5-1.3
Belgium <sup>13</sup>	0.1
Czechoslovakia <sup>13</sup>	1.0
France <sup>13,18</sup>	0.4-1.4
Germany <sup>13</sup>	0.3-0.8
Norway <sup>19,20</sup>	0.8
UK <sup>13</sup>	0.5
USA <sup>13,21-23</sup>	0-2.2

Table: Prevalence of Wernicke's encephalopathy

(Lancet Neurology 2007; 6: 442-55)

# Wernicke脳症の古典的3徴

- 意識障害 : 82%
- 眼球運動障害 : 29%
- 体幹失調 : 23%
  
- 古典的3徴がすべて出現した : 16%
- 古典的3徴なし : 19%

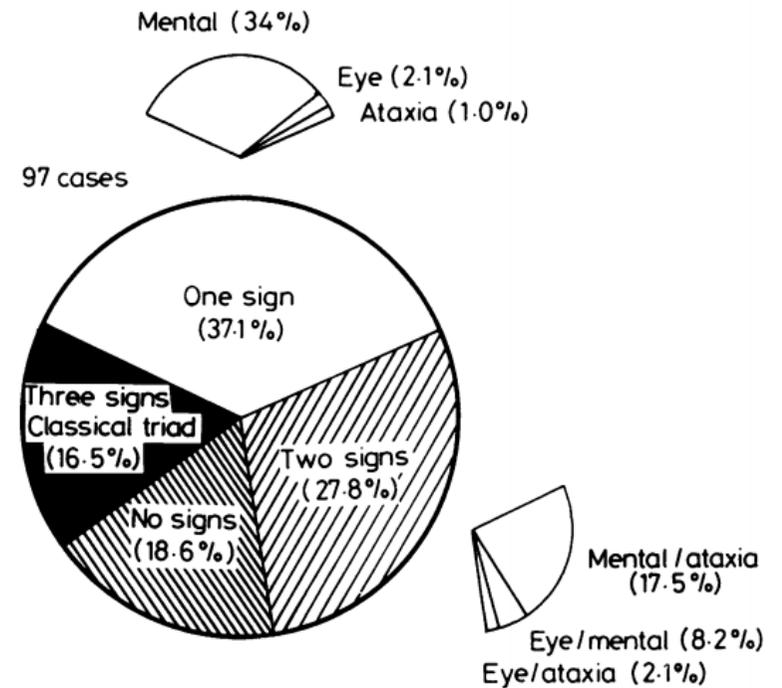


Fig Diagrammatic representation of the incidence of clinical signs in the 97 cases of the Wernicke-Korsakoff complex.

症状の出現を待たず早期治療介入が必要

(Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1986; 49: 341-45)

# Clinical Question

Wernicke脳症の治療としてのビタミンB1投与は  
どのぐらいの量？  
どのぐらいの頻度？  
投与経路は？  
どのぐらいの期間？



# UpToDate<sup>®</sup> ビタミンB1推奨 投与量 期間

500mg (30分以上かけて静注) × 3回/日

連続2日間

500mg 静注もしくは筋注 × 1回/日

連続5日間

100mg/日 経口

**根拠は？**

# THE LANCET ビタミンB1推奨 投与量 期間

Volume 376 - Number 9234 - Page 3-05 - July 3-9, 2010

www.thelancet.com

500mg(30分以上かけて静注)×3回/日

連続2-3日間

効果あり

効果なし

250mg(静注もしくは筋注)×1回/日

投与中止

連続3-5日間 もしくは 臨床症状が改善するまで

(Lancet Neurology 2007; 6: 442-55)

**根拠は？**

元文献

**INVITED REVIEW**

**B VITAMIN DEFICIENCY AND NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES IN  
ALCOHOL MISUSE**

CHRISTOPHER C. H. COOK\*, PHILLIP M. HALLWOOD<sup>1</sup> and ALLAN D. THOMSON<sup>2</sup>

Kent Institute of Medicine and Health Sciences, University of Kent at Canterbury, Kent CT2 7NR, <sup>1</sup>Link Pharmaceuticals Ltd, Horsham, W. Sussex and <sup>2</sup>Greenwich District Hospital, London SE10, UK

*(Received 11 July 1997; in revised form 16 January 1998)*

- “We would recommend a minimum of two pairs of i.v. high-potency B-complex vitamins three times daily for 2 consecutive days .”
- “If no response to therapy is observed after this period, treatment should be discontinued.”
- “If an objective response is observed, treatment should be continued for a further 5 days with one pair of i.v. or i.m. high-potency vitamins given once daily.”
- “However, for patients with enduring ataxia, poly neuritis or memory disturbance, high-potency vitamins should be given for as long as improvement continues.”

RCTではなくexpert opinion

**RCTはなされているのか？**



## ウェルニツケ脳症の予防的もしくは治療的ビタミンB1投与に関するRCTは不十分である

包括的な試験として下記2つが挙げられている

- Thiamine treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings (Alcoholism Clinical and Experimental Research 2001; 25: 112-6)
- Preliminary findings on the clinical effects of high dose thiamine in alcohol-related cognitive disorders (No source no year)

(Cochrane Database Systematic Reviews 2013; 7: CD004033)

# Thiamine treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings

## A randomized clinical trial

- アルコール依存症治療センターに入院した169症例
- ビタミンB1を1日5mg、20mg、50mg、100mg、200mgを盲目的に筋注(連続2日間)
- delayed alternation testで評価
- 200mg/日に有意差あり(MD -17.90, 95% CI-35.4 to -0.40, P=0.04)

### 《問題点: 予備的研究にとどまる》

- 各グループの症例数が少ない
- 43症例は投与が完結しておらず、評価されていない(脱落例が高率)
- 治療期間が短い

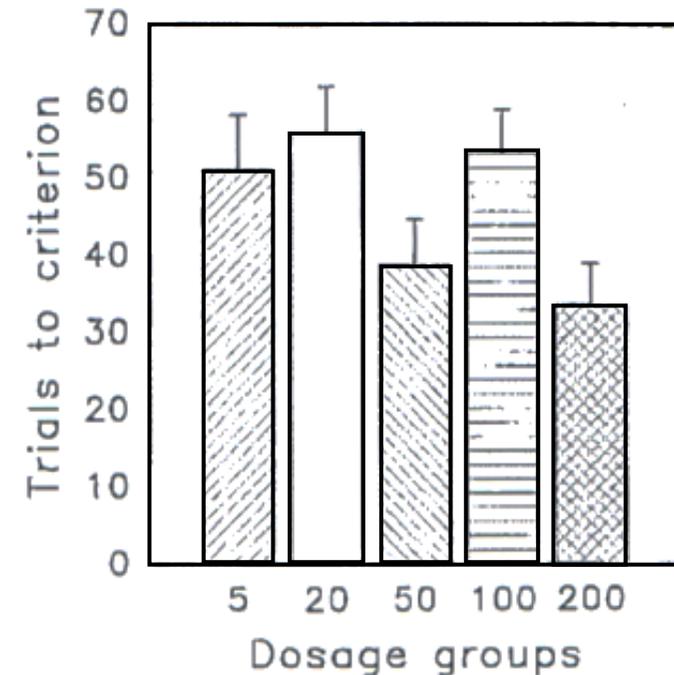


Fig. 2. Mean trials to criterion on delayed alternation (+SEM) for each dosage group (doses correspond to milligrams of thiamin).

(Alcoholism Clinical and Experimental Research 2001; 25: 112-6)

# Preliminary findings on the clinical effects of high dose thiamine in alcohol-related cognitive disorders

## A double-blind placebo-controlled trial

- アルコール依存の既往があり、記憶障害のある8症例
- ビタミンB1を5g/日VS プラセボ(乳糖)を2重盲検的に2週間内服
- Buschke Selective Reminding Test (Consistent Long-Term Recall and Delayed Recall)ではビタミンB1投与群が有意に改善(データ不詳)
- MCG Complex Figure Test、Controlled Oral Word Association Test (COWA)では有意差がなかった(データ不詳)

《問題点：予備的研究にとどまる》

- 介入群、コントロール群の症例数が不明

(unpublished : No source no year )



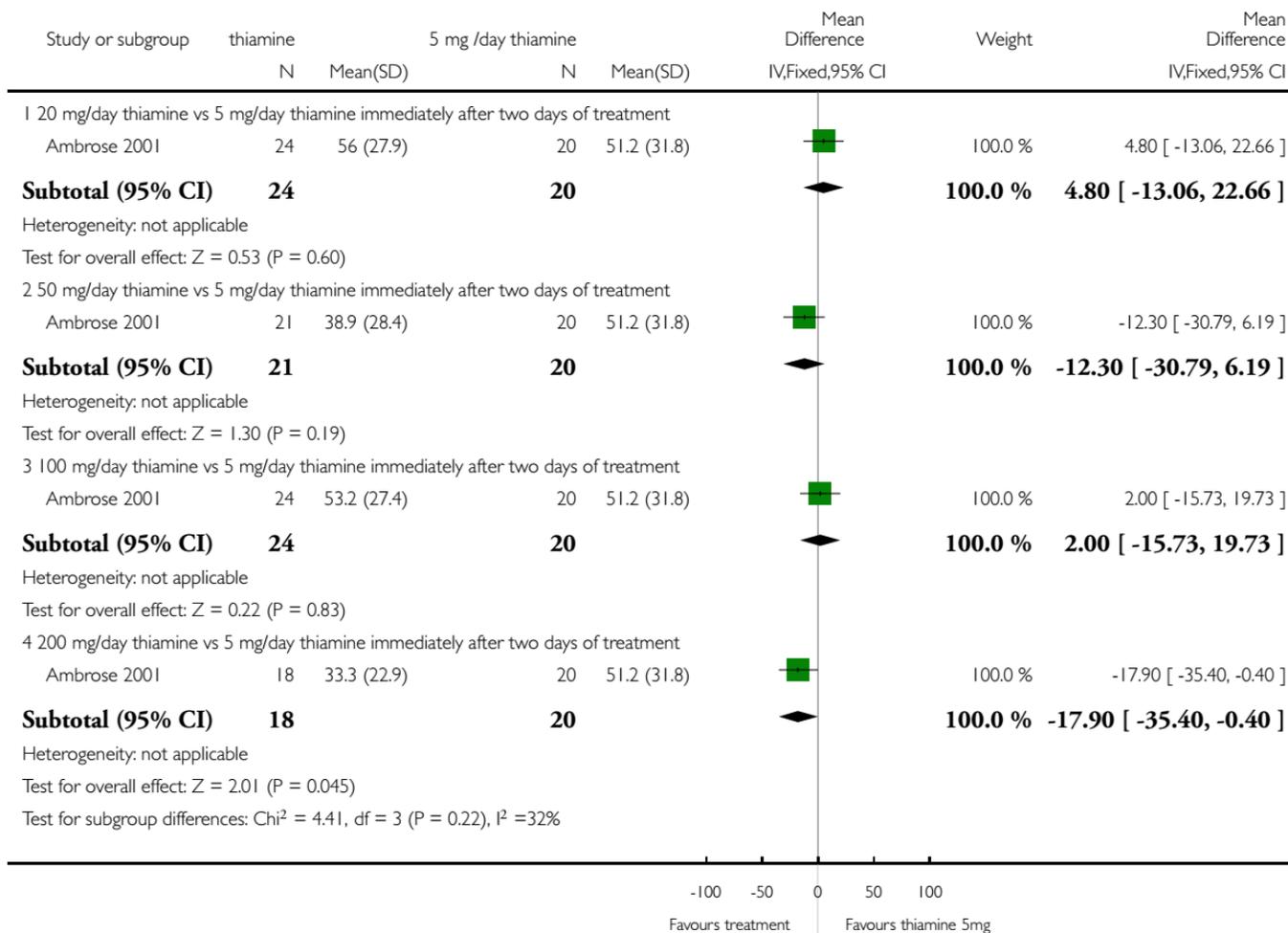
《結論》  
 ビタミンB1投与に関する  
 RCTからのエビデンスは  
 投与量  
 投与頻度  
 投与経路  
 投与期間  
 に対し不十分である

**Analysis 1.1. Comparison 1 Thiamine (any dose) vs thiamine 5mg/day, Outcome 1 performance on a delayed alternation test.**

Review: Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol

Comparison: 1 Thiamine (any dose) vs thiamine 5mg/day

Outcome: 1 performance on a delayed alternation test



(Cochrane Database Systematic Reviews 2013; 7: CD004033)

# ビタミンB1の副作用は？

## A toxicity Study of Parenteral Thiamine Hydrochloride

- 989症例(1070投与)に100mgのビタミンB1を急速静注(前向き)
- 1症例に全身性掻痒感(主反応 0.093%)
- 11症例に局所的なかぶれ(副反応 1.02%)

(Annals of Emergency Medicine 1989; 18: 867-70)

## Is Intravenous Thiamine Safe?

- 300000症例以上にビタミンB1を静注(後向き)
- 有意なアレルギー反応はみられなかった

(American Journal of Emergency Medicine 1992; 10: 165)

# ビタミンB1の副作用は？

## A toxicity Study of Parenteral Thiamine Hydrochloride

- ビタミンB1のアレルギー反応 主反応 0.093% 副反応 1.02%

(Annals of Emergency Medicine 1989; 18: 867-70)

- ペニシリンアレルギー 1-10%
- 造影剤アレルギー 2-3%
- ストレプトキナーゼアレルギー 1-18%

(American Journal of Emergency Medicine 1992; 10: 165)

副作用の頻度としては少ない？

# ビタミンB1の副作用は？

The Royal College of Physicians report on alcohol: guideline for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department

- Committee on Safety of Medication (CSM) の報告ではビタミンB1非経口投与後90症例にアレルギー反応がみられた(1970～1988)
- 41症例にアナフィラキシー(2症例は致命的)(静注投与)
- 13症例に呼吸苦、気管支痙攣(静注投与)
- 3症例にアナフィラキシー(筋注投与)

**投与速度を遅くすることが推奨されている**

# ビタミンB1経口投与でWernicke脳症を予防できるのか？

- Wernicke脳症の頻度を剖検例で評価
- ビタミンB1含有小麦粉の導入前後で比較
- 有病率の有意な減少がみられた

経口投与での予防効果があるかもしれない

2: Statistical comparison of the prevalence of Wernicke–Korsakoff syndrome (WKS) in this study with that of forensic cases in another Australian study undertaken between 1973 and 1981

Study	No. of brain autopsies	No. with WKS	Prevalence of WKS	$\chi^2$	<i>P</i> (two-tailed)	Relative risk (95% CI)
This study	2212	25	1.1%			
Harper (forensic cases)	1783	83	4.7%	45.304	<0.0001	1.8 (1.6–2.0)

4: Clinical stages of WKS in this study compared with forensic cases in a previous Australian study

	This study	Harper
No. of cases	25	83
Acute	2 (8%)	14 (17%)
Acute-on-chronic	6 (24%)	14 (17%)
Chronic	17 (68%)	55 (66%)

(Medical Journal of Australia 1998; 168: 542-5)

# Take Home Message

- Wernicke脳症に対するビタミンB1の投与量、投与頻度、投与経路、投与期間に対するエビデンスは不十分
- 経験的にビタミンB1を経静脈的に大量にゆっくり投与することが推奨されている
- 今後のRCT次第では推奨が変わる可能性も十分あると考えられる