

スギヒラタケが原因と思われる慢性腎不全患者に 集団発生した急性脳症

谷田秀樹*¹ 政金生人*¹ 伊東 稔*² 市川一誠*²

*¹ 医療法人社団清永会矢吹病院 腎透析センター *² 公立置賜総合病院腎臓内科

key words : スギヒラタケ, 急性脳症, 慢性腎不全, 集団発生

要 旨

2004年9月,新潟県,秋田県,山形県を中心に急性脳症が相次いで報告された。透析患者や腎機能障害を呈する患者にリスクが高く,発症以前にスギヒラタケを高率に摂取していたことが判明した。スギヒラタケはこれらの地区では古くから摂取されていたキシメジ科の食用キノコであり,これまでにはほとんど中毒の報告はない。今回の脳症は一般的なキノコ中毒の臨床症状とは異なり,意識障害,不随意運動,麻痺,けいれんが主症状で,無治療で軽快する症例もあったが,32%が不幸な転帰をとった。現在までに60余例が報告されたが,スギヒラタケが直接の原因とは断定できず,また原因物質も特定されていないため今後の研究結果が待たれる。

はじめに

2004年9月初旬,新潟県において原因不明の急性脳症の疑いがある患者が多発しているとの報告があり,原因究明のため同県は厚生労働省・国立感染症研究所の派遣を要請した。10月21日には新聞報道がなされ,そのなかで透析患者を含む腎機能障害患者において症状が重篤であること,多くの症例がスギヒラタケ摂取の既往があることが注目された。スギヒラタケは東北地方では日常的に広く摂取されているキシメジ科の食

用キノコであり,これがなんらかの毒性を有する可能性が高いとした報告は,腎不全患者だけにとどまらない驚きであった。

厚生労働省は10月22日に疑い症例も含めて,原因不明の急性脳症の全国調査を開始し,腎機能が低下している患者は安全性が確認されるまでの間,スギヒラタケの摂取を控えるように注意喚起せよとの通達を各都道府県,日本医師会,透析医会,透析医学会,全腎協に行った。山形県もこの通達を受け,全県下で主に透析施設を対象に疑い症例も含めた急性脳症発症状況の調査を行った。この時点で山形県では7例の患者発生と3例の死亡が確認され,全例にスギヒラタケの摂取の既往があった。

患者発生は新潟,秋田,山形の3県に集中しており,この3県ではいずれも国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース(FETP)のメンバーによる調査が行われ,現在に至るまでにその疫学,臨床像,病因に対する詳細な分析が進められている。本稿ではこれまで行われた調査結果の報告をまとめ,典型的な経過を辿った自験症例を提示し,文献的考察を加える。

1 本症の疫学

2004年9月以降に報告された急性脳症事例は60余例で,その内訳は新潟県20例,秋田県23例,山形県13例,福島県2例,石川県,宮城県,岐阜県,福井

表1 本症の特徴

| | |
|------------|------------------------|
| 患者数 | 56 (男 24, 女 32) |
| 平均年齢 (歳) | 69.4 (男 64.8, 女 72.9) |
| 年齢分布 | 16~94 歳 |
| 血液透析患者 | 33 例 (59%) |
| 腎障害 (非透析) | 14 例 (25%) |
| 転帰 | 死亡 18 例 (32%) |
| スギヒラタケ摂取確認 | 50 例 (89%) |
| 臨床症状 | 意識障害, 不随意運動, 麻痺, けいれん |
| 検査所見 | 特異所見なし |
| 画像所見 | 特異所見なし, MRI で T2 高信号病変 |

県, 鳥取県それぞれ 1 例ずつであった¹⁾. 個々の症例について詳しい調査がなされたのは新潟, 秋田, 山形の 3 県であり, この 3 県の患者数は 2005 年 2 月 23 日現在までに計 56 例である.

この 56 例の特徴は表 1 に概括したが, 男女比は男 24 : 女 32 であり女性が若干多い. 年齢は 16 歳から 94 歳までで, 平均年齢は男性 64.8 歳, 女性 72.9 歳であった. 血液透析施行例は 33 例 (59%), 透析未施行も腎機能障害を指摘されていた症例は 14 例 (25%), 死亡例は 18 例 (32%) であった. 郡部生活者が約 6 割をしめ, スギヒラタケの摂取が確認された者は 50 例 (89%) であった.

本症発症時期は 2004 年の 8 月に 2 例の報告があるが 9 月下旬から急激に増え, 9 月 27 日から 10 月 3 日までの 1 週間がピークで, 10 月下旬には報告数が激減し 11 月に 2 例散発発生をみた以降報告がなくなっており, ちょうどスギヒラタケのシーズンと一致している¹⁾. 当初は 2004 年の発症のみと考えられたが, 後に日本腎臓学会の調査により, 2003 年 9 月および 1997 年 10 月にもスギヒラタケを摂取した維持血液透析患者に同様の急性脳症の発症例があることが報告された.

2 本症の臨床像

岡部¹⁾らの報告では本症の主な症状は意識障害, 不随意運動, 麻痺, けいれんである. 入院時発熱のあったものは約 9%, 白血球増加は 15%, CRP の上昇は 11% に認められたが, 経過中に半数は白血球増加と CRP の上昇を呈した. 35 症例において髄液検査が施行されたが細胞数の増加はなく, 蛋白のみ増加する蛋白細胞分離を認めた. 脳炎の原因となる日本脳炎ウイルス, ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルスなど

今回の集団発生の原因と考えられる病原体の検出はなされていない.

3 症例呈示

1) 症例 (69 歳, 女性)

巣状糸球体硬化症による末期腎不全のため, 1999 年 12 月山形大学医学部附属病院で週 3 回の血液透析を開始した. 2000 年 11 月, 意識障害のため公立置賜総合病院に入院, 保存的加療で軽快した. このときの意識障害の原因は不明で, スギヒラタケ摂取の既往は明らかではない. 2004 年 9 月上旬に数回にわたってスギヒラタケを摂取, 9 月 27 日の夕方から右上下肢の振戦が出現したが, 睡眠薬を服用して就寝した. 9 月 28 日朝, 上下肢の振戦, 脱力のため起立不能となり, また痰がからみ頻回に嘔吐した. 原因不明の意識障害の精査目的で公立置賜総合病院に緊急入院した.

2) 入院時現症

呼名反応はあるが返答は不可. 上下肢に振戦を認めた. 胸腹部に特に異常所見は認めなかった.

3) 入院時検査所見

入院時の血液生化学所見を表 2 に示した. 透析患者であるため腎機能障害を呈するが, 白血球増加や CRP 高値は認めなかった. AST, ALT は正常域内であるが透析患者では一般に低値をとるのに対しやや高め, しかし LDH は正常であり体内での器質的病変を疑わせる所見に乏しかった.

4) 脳 CT 所見

入院時脳 CT (9 月 28 日) では両側側脳室周囲の白質, 基底核領域に低吸収域の多発を認めた (図 1).

表2 入院時検査所見

| | | | | | |
|-------|---|---------------|------------|-----|-------------|
| WBC | 5,800/ μ l | TP | 6.7 g/dl | BUN | 62.6 mg/dl |
| RBC | 418 \times 10 ⁴ / μ l | Alb | 4.0 g/dl | Cr | 13.05 mg/dl |
| Hb | 12.5 g/dl | T. Bil | 0.41 mg/dl | 尿酸 | 10.7 mg/dl |
| Ht | 38.7% | D. Bil | 0.08 mg/dl | Na | 142 mEq/L |
| Plt | 10.9 \times 10 ⁴ / μ l | AST | 29 IU/L | K | 5.5 mEq/L |
| MCV | 92.6 fL | ALT | 31 IU/L | Cl | 107 mEq/L |
| MCH | 29.9 pg | LDH | 223 IU/L | Ca | 8.4 mg/dl |
| MCHC | 32.3 g/dL | ALP | 328 IU/L | P | 5.3 mg/dl |
| Neut | 65.2% | γ -GTP | 57 IU/L | CRP | 0.36 mg/dl |
| Lymph | 29.3% | ChE | 292 IU/L | | |

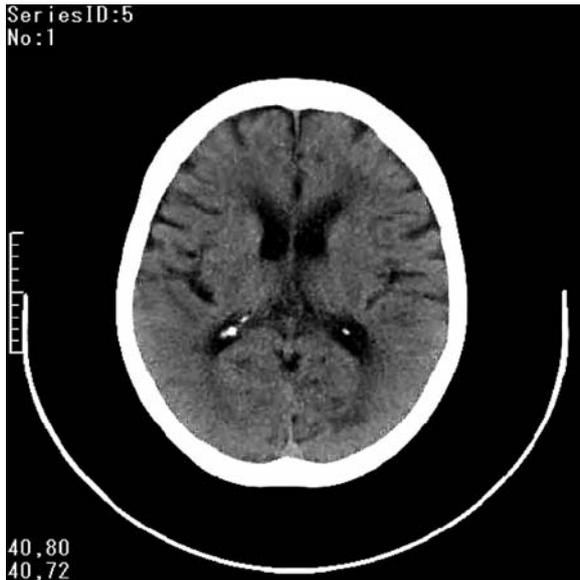


図1 脳CT (9月28日)

5) 入院後経過

入院後意識状態は改善せず、その原因も特定できなかったため、保存的に治療した。

9月29日に収縮期血圧が200 mmHg以上に上昇したため塩酸ニカルジピンの持続静注を開始した。脳MRIを施行したところT2強調画像、FLAIR画像、拡散強調画像で両側島皮質に高信号領域を認めた(図2)。この頃から39度台の発熱も認められ、意識障害も改善しないため、髄液検査を施行したが細胞数の増加は認めず、軽度の蛋白濃度の上昇を認めるのみであった(表3)。

また一部ウイルスに対する抗体価の上昇を認めたこともあり、ウイルス性の脳炎の可能性も考慮してアシクロビルの投与を行った。その後全身性のけいれんが起りフェニトインの投与を行い一時軽快したが、以降は昏睡状態となった。週3回の血液透析を継続して行っていたが意識状態は改善せず、10月4日には全

身性のけいれん発作があり、さらに重積状態となったためジアゼパムの持続静注を開始した。10月6日に呼吸停止を来たしたため人工呼吸器管理としたが、10月9日に死亡した。

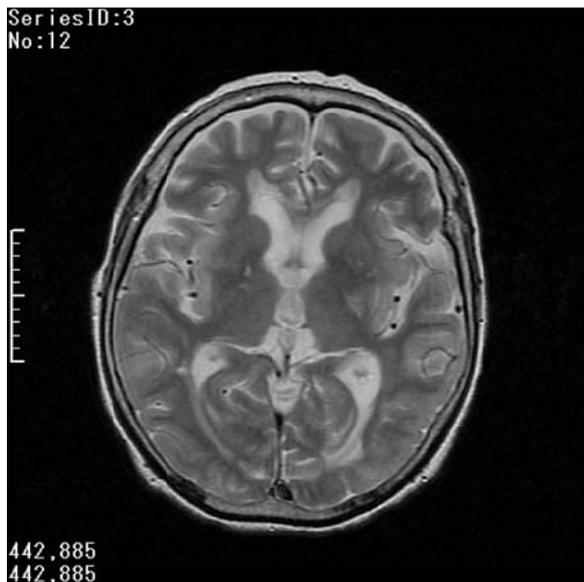
4 考察

本症例は原因不明の意識障害として対症的に加療されたが、治療抵抗性のけいれん重積状態となり死亡した。当初スギヒラタケ摂取と急性脳炎症状の因果関係についての認識がなかったが、後日厚生労働省の勧告があり患者家族に確認したところスギヒラタケ摂取が判明した。

本症例は2000年11月にも意識障害のため入院したが、このときの精神神経症状はせん妄・錯乱が主症状であり、今回のようなけいれん、下肢の脱力といった症状ではなかった。当時は脳CT上でも器質的な病変はなく、ブラッドアクセス不全があり透析時間も短かったため、尿毒症性脳症の診断で透析時間を延長し、保存的加療を行い約2週間程度で正常な意識レベルに回復した。しかし振り返ると尿毒症に起因する障害というよりも、当時はなんらかの中毒が関与しているのではないかという印象を持った。その後は後遺症もなく、今回の急性脳症まではきわめて快活に元気に過ごしていた。

患者宅は県西の山間部に位置し、この地区ではスギヒラタケは日常的な食用キノコであり、患者家族は毎年かなりの量を摂取していた。2004年以前にもスギヒラタケ関連の急性脳症の報告があり、日常的にスギヒラタケを摂取していた状況を考えると、神経症状の違いはあるがなんらかの因果関係があった可能性も否定できない。

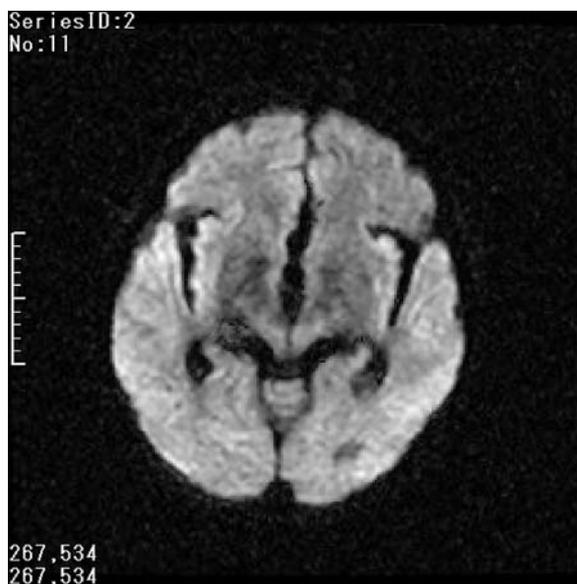
下条ら²⁾は発症地域の9透析施設、524名の患者の



T2強調画像



FLAIR 画像



拡散強調画像

図2 脳MRI (9月29日)

表3 髄液検査所見

| | |
|-------------------|---------------------|
| 細胞数 | 2 個/mm ³ |
| 総蛋白質 | 80.4 mg/dL |
| グルコース | 95 mg/dL |
| Cl | 125.0 mEq/L |
| 麻疹ウイルス抗体 (CF) | 4 倍未満 |
| 風疹ウイルス抗体 (HI) | 8 倍 |
| ムンプスウイルス抗体 (CF) | 16 倍 |
| 単純ヘルペスウイルス抗体 (CF) | 64 倍 |
| EBウイルス VCA 抗体 IgG | 20 倍 |
| EBウイルス VCA 抗体 IgM | 10 倍未満 |
| EBウイルス EBNA 抗体 | 10 倍 |

スギヒラタケ喫食状況を調査した結果、278名が喫食し、12名(4.3%)が脳症を発症、一方摂取歴のない患者には1例も発症者がなかったと報告している。以上の結果から統計学的にスギヒラタケ摂取と脳症の発症は有意に相関していると結論付けている。佐藤ら³⁾の報告にもあるように新潟、秋田の一部の維持透析患者の半数以上がスギヒラタケを摂取しており、なぜ今年に限ってスギヒラタケ摂取が脳症の起因となったかは不明である。

現時点ではスギヒラタケが脳症の直接原因とされたわけではなく、その毒性成分が同定されたわけでもない。そのためあまり非科学的な想像は慎むべきと考えるが、昨年の東北・北陸地方で起きた大雨との関係や、最近の異常気象との関連を指摘する意見もある。またキノコ愛好家の間では昨年のスギヒラタケは豊作で例年のものよりも白っぽく、大ぶりであったと語るものもいたが科学的に信頼できる根拠に基づいた話ではない。ただ一般にキノコの有毒性分量は、土地や季節により異なる可能性があることが知られており⁴⁾、なんらかの変異も視野に入れて考える必要があるかもしれない。

急性脳炎は感染症法5類感染症に分類され、2004年に一部届け出の法律が変わったことにより全数把握が義務づけられ、報告件数が増えただけではないかとの見解も出された。しかし改変後の8月まではほとんど報告がなく、スギヒラタケの旬と一致した9月から報告が激増し、シーズン終了とともに収束したので、スギヒラタケの高い摂取率もあり、その因果関係が強く疑われるに至った。いずれにしてもスギヒラタケが直接の原因であるのかどうか、毒性成分の早期の特定が待たれる。

本急性脳症は、通常摂取後数日以降に発症し、初発症状はふらつき、全身倦怠感、歩行困難が多く、数日の経過を経てけいれん、不随意運動、意識障害を呈する^{5,6)}。軽症例は無治療で回復するが、その後治療抵抗性のけいれん重積発作に至り死亡する場合もある。キノコ中毒で一般的にみられる、ムスカリン中毒様の嘔吐や下痢などの消化器症状はほとんど認められず、そのため下条らは尿毒症性脳症あるいは単なるキノコ中毒とは異なる病態であると推定²⁾している。

江口らは東北、北陸の7箇所のスギヒラタケを採取しその熱水抽出物をマウスの腹腔内に投与したところ、

4箇所のスギヒラタケを投与されたマウスが死亡したと報告している。特に日本海側で採取したもので致死性が高く、これらのキノコの含水率は高い傾向にあった⁷⁾。また腎機能障害モデルマウスに投与した場合、低容量であってもその毒性が観察されている⁷⁾。原因物質の特定にまでは至らなかったが、これらの結果からスギヒラタケが急性脳症になんらかの形で寄与していると推測された。

佐藤ら³⁾は秋田県では腹膜透析患者に脳症の発症がなかったことから、腹膜は通過できるが透析膜は通過できない比較的高分子量の物質で、なおかつ正常の腎機能を有する場合尿中に排泄されるものとしている。その一方で通常血液脳関門を通過できる分子量は透析で除去可能であり、矛盾があるとも考察している。西澤⁵⁾は本事例の症状は尿毒症性脳症に類似していることから、血液脳関門の透過性を修飾するような物質により尿毒症性脳症が起きているのではないかと想定している。このような作用を有する物質として、スギヒラタケに含まれるレクチンの関与を示唆している。加藤ら⁶⁾は山形県の10症例について詳細な検討を行った結果、臨床的に脳画像所見、脳波、髄液所見はそれぞれ特異的な所見はなく、このことから原因の異なる脳症が混在している可能性もあるのではないかと報告している。

今回の56例の報告には含まれていないが、われわれの施設において、60歳代の女性維持透析患者がスギヒラタケの天ぶらを食べた翌日、原因がわからず下半身の脱力で立ち上がれなくなり半日で治ったというエピソードがあった。また60歳代の嚢胞腎による維持透析患者の女性は肝嚢胞が巨大化し末期肝不全で入院加療中であったが、外泊し帰院後昏睡状態となり死亡した症例である。この例では高アンモニア血症もあり死因は肝性昏睡としたが、死戦期にはコントロール困難な全身性けいれんがあり、通常の肝性昏睡とは違和感があった。後日夫から外泊中の旅先で茶碗蒸しにスギヒラタケが一葉入っていたと知らされた。

このような軽症例や非典型的な症例は今回の調査では見過ごされている可能性がある。急性脳症の病態、発症機序、毒物の特定などほとんどのことがまだわかっていない。

これまでの報告を総合すると臨床検査では特異的な所見はなく¹⁾、血液検査で白血球の増多やCRPの上

昇を呈する症例があった。髄液検査では細胞数の増加は顕著ではなく、蛋白が 100 mg/dl 以上まで上昇する、蛋白細胞解離を呈する症例も認められた⁵⁾。脳波は徐波と多発性の発作波を呈する症例がある一方、正常所見の場合もある。

本症例の場合、発症当初に行った脳 CT では加齢による虚血性の変化のほか特異的な所見は認められなかったが、基底核外側部に淡い高吸収域を認める症例や逆に低吸収域を呈する報告もある。脳 MRI 所見では一部高信号領域を認め、基底核外側部のほかに大脳深部白質、皮質下などに高信号領域を認める症例も報告されており^{5, 6)}、脳症との因果関係が検討されている。

2005 年 5 月の日本神経病理学会において東京都神経科学総合研究所の新井と秋田大学の共同研究チームが、今回の脳症で死亡した腎不全症例の脳剖検所見を発表し、大脳皮質深部の白質、脳幹、小脳などに脱髄性の組織破壊像がみられたと報告した。

治療に関しても特異的な方法はなく、症例によっては頻回の血液透析、血漿交換療法が施行されたが脳症に対しては無効であった。

おわりに

東北、北陸地方に多発した急性脳症に関してその原因物質や病態についてこれまでに様々な考察がなされているが、共通点はスギヒラタケの摂取と腎機能障害だけである。厚生労働省よりスギヒラタケの摂取を見合わせるよう注意喚起がなされ、そのシーズンが終わって以降新たな発症は報告されていない。しかし病因が明らかになり、その原因が特定されない限り、今後の発症を予防することはできない。

スギヒラタケはこれまでに長く愛されてきた食用キノコであり、食べるなどと言われると食べたくなるのも人の常である。もし因果関係があるのならばそれは

2004 年に限ったことだったのか、今年もかわらず危険なのか、自然環境の破壊などによる突然変異の可能性があるなら、今後別なキノコあるいは別な山菜などで同じようなことがおこる危険性はないのかなどといった素朴な疑問が次々に生まれてくる。食は人生を豊かにする楽しみの一つである、完全に安全ということはないが、その楽しみを享受できるように引き続き原因解明に向けた詳細な検討が望まれる。

文 献

- 1) 岡部信彦, 大山卓昭, 中島一敏, 他: 東北北陸地方での急性脳症多発事例にかかる研究報告書. 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書; 2005.
- 2) 下条文武, 成田一衛: 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究. 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書; 2005.
- 3) 佐藤 滋, 山岸 剛, 北島正一, 他: 秋田県の透析患者に発症した急性脳症 (第 1 報). 透析会誌, 38; 139-142, 2005.
- 4) 山本 都, 畝山智香子, 登田美桜: 化学物質分野における情報調査と分析. 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書; 2005.
- 5) 西澤正豊: スギヒラタケ脳症の疾患定義と臨床. 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書; 2005.
- 6) 加藤丈夫, 川並 透, 清水 博, 他: スギヒラタケ摂食後に腎不全患者に多発した脳症. 脳と神経, 56; 999-1007, 2004.
- 7) 江口文陽: 東北北陸などでの急性脳症多発事例にかかる研究. 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書; 2005.