

厚生労働科学研究研究費補助金
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とる研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 柳川 洋

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
東北北陸等での急性脳症多発事例にかかるとの研究	1
柳川 洋	
II. 分担研究報告	
1. 岡部信彦分担研究者報告	5
2. 米谷民雄分担研究者報告	11
3. 河岸洋和分担研究者報告	13
4. 江口文陽分担研究者報告	15
5. 山本都分担研究者報告	19
6. 大橋教良分担研究者報告	31
7. 下条文武分担研究者報告	37
8. 西澤正豊分担研究者報告	41
9. 山本保博分担研究者報告	45
(資料) 第一回研究班会議資料	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	115

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（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
（主任研究者：柳川 洋）

総括研究報告書

研究要旨

2004年9月より、東北・北陸地方を中心に急性脳症事例が多発し死亡例も発生している。多くの症例の特徴として、腎機能障害、スギヒラタケの摂食があげられているが、原因は未だ不明である。しかし、診療、予防上の必要性、次年度以降の予防対策、社会的影響を鑑みると、原因の早急の究明は喫緊の課題である。そこで、本研究班においては、この急性脳症の研究についての方向性を示すことを目的とした。行政、専門家が把握している情報を共有し、これらの情報を基にした検討会における議論を通じて、疾病概念、原因、スギヒラタケの毒性についての問題が整理され、今後の研究の方向性が示された。

分担研究者

柳川 洋 埼玉県立大学
岡部 信彦 国立感染症研究所
米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所
河岸 洋和 静岡大学農学部応用生物化学科
江口 文陽 高崎健康福祉大学健康福祉学部
山本 都 国立医薬品食品衛生研究所
大橋 教良 日本中毒情報センター
下条 文武 新潟大学
西澤 正豊 新潟大学脳研究所
山本 保博 日本医科大学救急医学教室

班長研究協力者

中村 好一 自治医科大学
鈴木 幸雄 新潟県福祉保健部
板波 静一 秋田県健康福祉部
大竹 輝臣 岐阜県保健医療課
得津 馨 福井県福祉環境部
山田 敬子 秋田県村山保健所
笹原 賢司 福島県保健福祉部
秋山 和夫 宮城県保健環境センター

A. 研究目的

2004年9月より、東北・北陸地方を中心に急性脳症事例が多発し、死亡例も発生している。多くの症例の特徴として、腎機能障害、スギヒラ

タケの摂食があげられているが、原因は未だ不明である。しかし、診療、予防上の必要性、次年度以降の予防対策、社会的影響を鑑みると、原因の早急の究明は喫緊の課題である。そこで、本研究班においては、東北・北陸等での急性脳症多事例に関し、現在の状況を吟味し、専門家等による学際的議論を通じて、今後の研究の方向性を示すことにより、今後の予防等の推進に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

本研究班においては会議形式の研究班（公開）を開催した。班会議においては、国立感染症研究所感染症情報センターにおいて把握している感染症情報、国立医薬品食品衛生研究所において把握されているスギヒラタケなどのキノコに関する情報、その他各自治体が把握している情報を共有し、それを基に議論を行った。

議論は、疫学、感染症、中毒学、腎臓病、神経内科、救急医学などの専門的視点より行われた。

具体的には、現在の調査内容及びそのスキームの確認及び得られた情報の吟味、情報の統合により得られる可能性のある事実についての検討、より一層検討を要する事項の有無などについて確認

された。

C. 研究結果

班会議においては、基礎情報として、国立感染症研究所岡部分担研究者より疫学調査状況について報告があった。症例定義の必要性、症例対照調査の必要性が報告された。また、スギヒラタケ調査状況については、国立医薬品食品衛生研究所米谷部分担研究者よりスギヒラタケの収集状況と研究計画について説明があった。

総合討論として、各分担研究者の研究結果、知見を基に、疾病概念、原因、スギヒラタケの毒性等について議論された。その内容は以下のようであった。

(1) 疾病概念について

新潟大学西澤分担研究者より症例の特徴について説明があった。今回の脳症は、スギヒラタケの摂食および神経症状で定義できると言う提案であった。

自治医大中村分担研究者や国立感染症研究所岡部分担研究者より、疫学の見地より、原因が確定していない現在、スギヒラタケの摂食を症例の定義に入れるのには問題があり、今後、神経症状があつて原因が明らかでない事例を広く集めていく必要があることが指摘された。また、軽症例の定義についても議論され、日本医大山本分担研究者よりは、特異的な初発症状の検索の必要性が提案された。

各県においては、新潟県のような症例定義は行われていなかった。今後のさらに精密な症例定義の必要性が確認された。

(2) 原因について

新潟大学下条分担研究者の成田研究協力者より脳症患者の特性について説明された。発症にスギヒラタケが大きく寄与していること、腎不全がリスクであることが報告された。医療機関では透析患者に調査を行ったが、受診患者のほとんどからの協力が得られたとのことであった。

西澤分担研究者より、スギヒラタケの採取場所

は限られ、患者の発生はそれに一致していることが指摘された。また、スギヒラタケが関与するとしても、摂取から発症まで時間がかかること、消化器症状を伴わないことなど通常のキノコ中毒とは病態が異なることが指摘された。

また、今年のスギヒラタケの例年との形状などの違いについては、成田分担研究者より、早い季節に採れたこと、豊作であったこと、また、高崎健康福祉大学江口分担研究者よりは、杉以外の針葉樹に多く生えたこと、含水率型かかったことなどが挙げられた。

感染症の可能性については、西澤分担研究者よりその可能性が低いこと、また、岡部分担研究者よりそうはいえども、可能性は全否定できないことが指摘された。

(3) スギヒラタケの毒性について

高崎健康福祉大学江口分担研究者よりマウスを用いた動物実験結果について説明があった。スギヒラタケをマウスに投与したところ、明らかな所見は得られないとの報告であった。

一方、静岡大学河岸分担研究者より、スギヒラタケの成分を水で抽出したものにマウスへの毒性があり、これは高分子の物質であり、加熱しても毒性を失わないという実験結果が出たことが報告された。スギヒラタケの成分であり熱により活性を失うレシチンの関与の可能性は薄いとの報告であった。

国立医薬品食品衛生研究所山本分担研究者より痙攣を起こす物質からのアプローチの必要性が指摘された。

D. 考察

今回の研究の結果より、原因究明のための今後の研究として以下の研究が必要であることが提示された。

- ・ スギヒラタケの成分分析
- ・ 実験動物等を用いたスギヒラタケの毒性分析
- ・ 患者検体を用いた因果関係の確認研究
- ・ 症例定義の確立に基づき、症例対照研究など

の手法による疫学調査

- ・ 感染症の可能性についての探索研究

これらの研究の成果により、急性脳症の原因が解明され、今後の公衆衛生対策に資することが期待される。

F. 健康危険情報

本研究班の研究結果より、急性脳症多発事例の原因としてスギヒラタケが否定できないことが確認された。

本研究班員よりの迅速な情報提供に基づき、厚生労働省から患者の報告、スギヒラタケの摂食制限などの通知が出された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Gejyo F, Homma N, Higuchi N, Ataka K, Teramura T, Alchi B, Suzuki Y, Nishi S, Narita I. A Novel Type of Encephalopathy Associated with Mushroom Sugihiratake Ingestion in Patients with Chronic Kidney Diseases. *Kidney International* 2005, in press
- ② 桑原武夫、新井亜希、本間則行、西澤正豊：腎機能障害患者がスギヒラタケ摂食後に発症した急性脳症。臨床神経：印刷中
- ③ 江口文陽、スギヒラタケ急性脳症に関する原因解明のための一研究①、特産情報 26 巻 6 号、52-56 (2005)
- ④ 江口文陽、スギヒラタケ急性脳症に関する原因解明のための一研究②、特産情報 26 巻 7 号、48-53 (2005)

2. 学会発表

- ① 下条文武、西慎一、成田一衛、Alchi Bassam. 日本腎臓学会によるスギヒラタケ脳症の調査結果?中間報告?. 第 34 回日本腎臓学会東部学術大会 2004 年 11 月 5 日、東京

- ② 成田一衛、下条文武. 腎不全患者に多発したスギヒラタケ脳症の臨床像. 2005 年 HDF 研究会 2005 年 2 月 20 日、新潟
- ③ 鈴木智大、小林夕香、森田達也、河岸洋和、スギヒラタケ由来の毒物質の探索、日本農芸学会 2004 年度大会に発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

東路北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究報告書

分担研究者 岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長

研究協力者 大山卓昭 中島一敏 Paul Kitsutani 山口亮 森山和郎 太田正樹 神垣太郎
(国立感染症研究所感染症情報センター)

研究要旨 2004年9月から10月にかけて、東北・北陸を中心に急性脳炎・脳症症例の集団発生があった。新潟県、秋田県、山形県からの要請を受け、FETP（Field Epidemiologist Training Program：実地疫学専門家養成コース）が実地疫学調査を行っている。3県の症例数の合計は56例（男24例、女32例）で、高齢者及び腎障害（血液透析を含む）のある者が多かった。主な症状は意識障害、不随意運動、麻痺、けいれんであった。入院時には発熱、炎症所見がみられない症例が多かったが、入院8日以内には発熱や炎症所見がみられる例が多かった。病原体検査では今回の集団発生の原因と考えられる病原体の検出はみられなかった。スギヒラタケの喫食は約9割にみられたが、他に共通する会食や投薬はみられなかった。また、家族内発生はみられなかった。死亡例は3県あわせて18例みられた。2004年11月13日以降、新たな症例の発生はみられていない。

これまでの調査では原因究明に至っておらず、調査の継続が必要である。また、今後も5類感染症急性脳炎の届出等により、急性脳炎、脳症の発生を注意深く監視することが必要と思われた。

1. 背景と目的

2004年9月より、東北・北陸地方を中心に急性脳炎・脳症症例が多発し、死亡例も発生した。多くの症例で、腎機能障害、スギヒラタケの喫食といった共通点があげられたが、原因や予防法も不明であった。症例の多発した新潟県、秋田県、山形県では、診療・予防上の必要性、次年度以降の予防対策、社会的影響から、原因究明のための調査を行うことになったが、広域にまたがる未知の疾患の疫学調査であり、組織的な対応が必要と考えられた。

実地疫学専門家養成コース（FETP）は、国立感染症研究所に設置され、2年間

の実務主体で世界標準の疫学手法を学ぶ研修プログラムである。研修生は感染症研究所感染症情報センタースタッフなど感染研職員の指導のもと、疫学専門家として自治体や国の要請に基づく実地疫学調査を行う。今回、新潟県福祉保健部（10月15日付）、秋田県健康福祉部（11月14日付）、山形県健康福祉部（12月8日付）からの依頼に基づき、感染症情報センターおよびFETPは（以下として一括）本集団発生の全体像を把握し、原因、危険因子を同定する事を目的として、発生地域における実地疫学調査の支援を行った。

2. 研究方法

(1) FETPによる現地調査の日程

新潟県 平成16年10月16日～11月5日

(実地疫学緊急調査委員会調査員5名)

秋田県 平成16年11月8日～11月19日

(同4名)

山形県 平成16年12月13日～12月24日

(同4名)

(2) 疫学調査の内容

a. 集団発生の確認

感染症発生動向調査の状況確認、訪問した医療機関での聞き取り調査、医療機関から各県庁へ届けられた情報提供により、集団発生の確認を行った。

b. 症例の定義と積極的症例探査

以下の症例定義を示して症例の探査を提案した。

・FETPの症例定義

—平成16年7月1日以降に急性に発症し、県内の医療機関に入院した者で、意識障害、けいれん(30分以上の持続または1週間に2回以上)、麻痺、不随意運動のいずれかの症状を示した者で、脳血管障害、外傷、糖尿病性昏睡、肝性昏睡、熱性けいれん、悪性腫瘍、脱水の病態であった者を除いた者

・各県にて実施された積極的症例探査

新潟県では平成16年10月15日、それまでの届け出患者の特徴(下肢の脱力、ふらつきを初発とし、4～5日後に不随意運動が出現し、その後急にけいれん重積、意識障害に進行する)を提示し、過去3年間の類似患者の発生があった場合、県に情報提供するよう医療機関に依頼した。

秋田県では10月22日に、5類感染症の急性脳症に該当する疾患を診断した場合は届出をするように県内の医療機関へ勧奨(透析医療機関へは電話による勧奨も実施)した。さらに、FETP提案による症例定義(一部修正)を用い症例探査を行った。

山形県では10月13日に他県の発生状況から県内の類似症例の有無を2保健所管内の病院へ照会し、10月18日に県内の県内全域の内科、神経内科又は脳外科を標榜する病院および人工透析施設を有する医療機関へ照会を拡大した。さらに、他機関と協力して県内の医療機関に対し、2004年の1月から12月に診断した脳炎・脳症患者がいるかどうかについて調査を行い、原因不明の脳炎・脳症を診断したという情報に基づき、医療機関に聞き取り調査をすることで症例探査を行うこととした。

c. 症例の特徴把握

各県に情報提供のあった症例について、以下のような情報を収集し、症例の特徴を把握した。

- ・症例もしくはその家族に対する共通様式による喫食調査、行動調査
- ・症例の入院医療機関の医師に対する共通様式による質問紙調査
- ・症例の診療録の調査

d. 微生物学的検査

各県の地方衛生研究所で、症例が入院している医療機関から提供を受けた血清、髄液等を用い、一般細菌検査、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルスのPCR検査、日本脳炎のHIでのIgG、IgM検査、

6種類の細胞系（RD18S、CaCo2、Hep2、Vero、LLC-MK2、MDCK）でのウイルス培養検査等を行った。また、入院中の医療機関での血清、髄液を用いた細菌、結核、真菌、ウイルスなどの病原体検索情報を収集した。

e. 解析疫学

秋田県急性脳炎原因究明プロジェクト検討委員会が実施した秋田県内の全透析患者約 1600 名に対するアンケート調査結果を使用して解析予定。

3. 研究結果

(1) 集団発生の確認

2003年11月から2004年8月にかけて、感染症発生動向調査の5類感染症の急性脳炎の届け出数は新潟県、秋田県、山形県を合わせて4であった。その後、9月から10月にかけての上記3県での急性脳炎届け出数は45であった。症例の届出があった医療機関の医師への聞き取りでは、ほとんどの医師が届け出症例と共通した症状を示す脳炎・脳症症例の診察はここ数年では経験がないとのことであった。新潟県では過去3年間の類似症例として、2003年の脳炎・脳症症例の情報提供が1件あった。

(2) 症例探査の結果

平成17年2月23日現在、明らかに他の疾患と判断できる者等を除いた症例数は新潟県20例、秋田県23例、山形県13例の計56例である。

(3) 症例の特徴

a. 基本情報

男24例（43%）、女32例（57%）。年齢は16～94歳（平均は男64.8歳、女72.9歳）。血液透析をしていた者は33例（59%）で、透析をしていないが腎障害を医師から指摘されていた者は14例（25%）であった。

b. 臨床症状と炎症所見

主な症状は意識障害、不随意運動、麻痺、けいれんである。入院時では、37.5度以上の発熱が見られた症例は約9%（5/53）で、白血球の上昇（1万/ μ l以上）は15%（8/55）、CRPの上昇（1.0mg/dl以上）は11%（6/54）であった。また、ほとんどの症例で消化器症状は見られなかった。入院後の発熱、炎症所見では、入院後8日以内に多くの症例（36/42）で37.5度以上の発熱がみられ、白血球の上昇（1万/ μ l以上）が症例の約53%（26/49）、CRPの上昇（1.0mg/dl以上）は66%（29/44）でみられた。

c. 髄液所見

入院後、14日以内に施行された腰椎穿刺（35例）による髄液検査では、多くの例で細胞数の著明な上昇がみられない（細胞数10/3/ μ l以下は60%、細胞数11/3/ μ l～50/3/ μ lは26%、51/3/ μ l以上は14%）のに対し、蛋白が100mg/dlまで上昇する症例がみられた（0～45mg/dlが0%、46～100mg/dlが74%、101mg/dl以上が26%）。

d. 微生物学的検査

各県の地方衛生研究所での検査では、一般細菌検査では病原体は検出されなかった。日本脳炎ウイルスは髄液の nested-PCR 検

査では 12 例中すべてが陰性で、血清で HI (IgG) の高値が数例みられるものの HI (IgM) は全て陰性であった。

単純ヘルペスウイルスの検査では 2 例では髄液の IgG 陽性がみられたが、IgM は陰性であった。

6 種類の細胞系におけるウイルス培養検査は髄液 (6 例)、咽頭スワブ (2 例) で行ったが陰性であった。

医療機関で実施された髄液中の一般細菌、結核 (PCR、塗抹、培養) の検査では結果は陰性であり、PCR で真菌陽性が 1 例みられた。血清の EB ウイルス、麻しんウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス等の病原体検査においては、原因と推定される病原体は検出されなかった。

2005 年 2 月 23 日現在、今回の集団発生の原因と考えられる病原体の検出はみられていない。

e. 疫学情報

2004 年発症の 55 例については、発症日は 8 月 9 日～11 月 13 日の間であった。流行曲線を図に示す。2003 年発症例の発症日は 10 月 7 日であった。

症例は郡部に居住する者が約 6 割 (34/54) と多かった。

発症前 2 週間のスギヒラタケの喫食では、喫食のある者が 50 症例 (89%)、喫食のない者が 2 症例、喫食不明が 2 症例、情報が入手できなかったものが 2 症例であった。

症例間での共通の会食の機会や、多くの症例に共通した投薬、飲食物 (スギヒラタケを除く) はみられなかった。

症例の家族内発症例はみられなかった。

2005 年 2 月 23 日現在把握している死亡症例は、新潟 5、秋田 8、山形 5 の計 18 症例 (case fatality rate : 32%) である。

(4) 解析疫学

2005 年 2 月 23 日現在、秋田県内の透析患者約 1600 人のアンケート調査解析は進行中である。

4. 考察

症例探査の結果、2004 年 8 月から 11 月に症例が集中しており、また、新潟県、秋田県、山形県で症例が多かったことから、今回の事例は時間的・地理的集積性を示す急性脳炎・脳症の集団発生であると判断した。患者発生はピークが 2004 年 9 月 26 日で、2004 年 11 月 13 日以降、新たな症例の報告がないことから、この度の急性脳炎・脳症の集団発生は現在、終息したものと考える。

入院時には、多くの症例で発熱が認められないことや著明な炎症反応所見が認められていないこと、さらに、血清や髄液では現在までに特定の病原体が検出されていないことから、現状では感染症の可能性は低いものと思われる。しかし、入院後、発熱や炎症反応がみられる症例もあり、原因が究明されるまでは、感染症の可能性を全面的に否定はできない。

本事例の時間的地理的集積性からは、外的要因の曝露による病態が疑われる。約 9 割の症例がスギヒラタケを喫食していたが、このことが原因であるかどうかについては現時点では不明である。スギヒラタケの成分検査や実験動物を使用した研究、中毒・毒物における専門家による検討が行われて

おり、各方面の関係者が情報交換を図り、原因不明の急性脳炎・脳症の原因究明に力をあわせて取り組む必要がある。

今回の症例の特徴では、高齢者、そして腎障害とりわけ血液透析患者の割合が多いこと、スギヒラタケの喫食者が多いこと、郡部に居住する者が多いことが挙げられる。また、家族内の患者発生がみられず、比較的広範囲に症例が散在していることは、「ヒト・ヒト間の伝播」の可能性が低いことを示唆する所見と考える。

感染症法の改正により、感染症発生動向調査において、2003年11月から、それまで4類感染症の定点把握疾患であった急性脳炎は5類感染症の全数届出疾患となり、急性脳炎の届出基準に合致した者を診断した医師は7日以内に届け出ることになっている。2003年11月から、2004年8月までのこの急性脳炎の届出は、新潟県、秋田県、山形県分を合わせて4例（全国で58例）に留まっていた。しかし、2004年9月から届出数は急激な増加をみせた。こうした全数届出により、急性脳炎のような重篤な疾患の全国での流行、あるいは稀有な重篤疾患の発生を把握できるようになったメリットは大きいと考えられる。

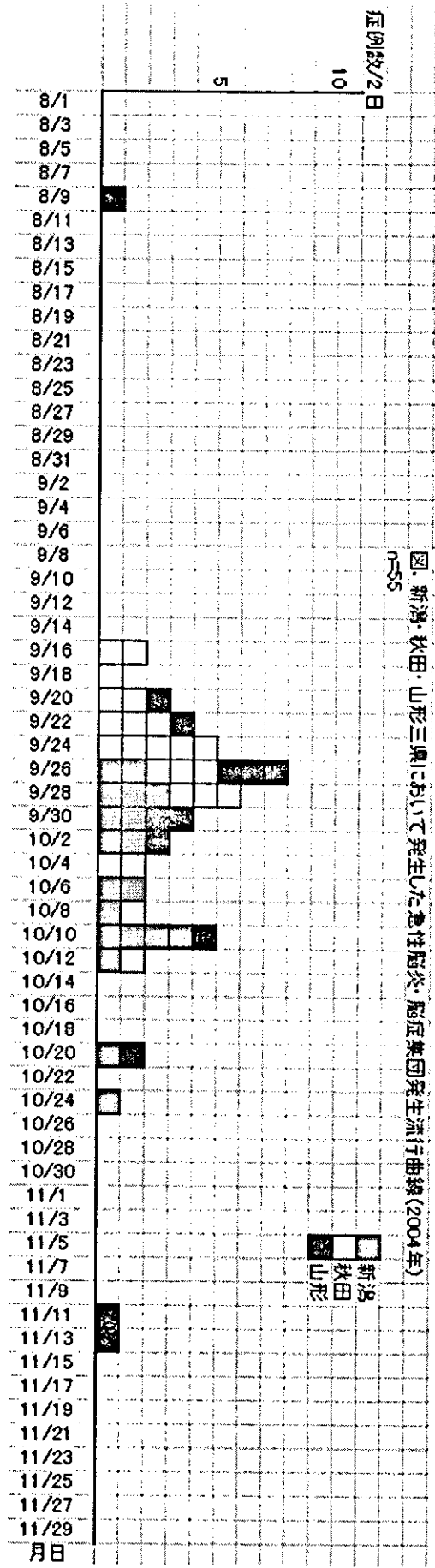
5. 結論

東北、北陸で昨年夏から秋にかけて発生した急性脳炎・脳症については、その原因は不明であり、現在まで、今回の集団発生の原因と考えられる病原体の検出はみられていない。

現地での疫学調査では、症例には、高齢者、腎障害（血液透析を含む）やスギヒラタケの喫食、家族内発生がない等の共通点

があることが調査で示された。今後も原因究明のために調査を継続する必要がある。

2004年11月13日以降、新たな症例の発生はないが、今後も5類感染症急性脳炎の届出システム等により、急性脳炎、脳症の発生を注意深く監視することが必要である。



厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

中毒学化学的評価

分担研究者 米谷民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長

研究要旨

厚生労働科学特別研究事業「スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究」において、スギヒラタケの化学分析を実施するにあたり、厚生労働科学特別研究事業「東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究」の分担研究者としても班会議に参加し、急性脳症事例に関する情報の入手に努めた。また、スギヒラタケの化学分析の実施計画および進捗状況を報告した。班会議では急性脳症事例に関する概括的な情報は得られたが、具体的に化合物を絞れるような情報は得られず、地道な成分分析が必要と考えられた。また国立医薬品食品衛生研究所の各専門家と化学分析を行う上での研究方針を議論した。

研究協力者

佐々木久美子・国立医薬品食品衛生研究所
穂山 浩・国立医薬品食品衛生研究所
小西良子・国立医薬品食品衛生研究所

「東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究」の班会議に出席し、急性脳症事例に関する情報の入手に努めた。また、国立医薬品食品衛生研究所の各専門家の意見を聞く会議を設け、化学分析を行う上での研究方針を議論した。

A. 研究目的

平成16年秋にスギヒラタケを食したことによると思われる急性脳症事例が、東北地方を中心に多数発生した。スギヒラタケ中の化学物質が原因である可能性があったため、厚生労働省ではスギヒラタケ中の汚染物や成分の分析をするために、特別研究班を編成した。その分析にあたっては、急性脳症事例に関する情報の入手が不可欠であるため、当該特別研究班の主任研究者が厚生労働科学特別研究事業「東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究」にも分担研究者として参画し、情報を入手することにした。また、前記特別研究班で化学分析を行う際の方針を、研究所内で検討することにした。

B. 研究方法

C. 研究結果

班会議の場では、急性脳症事例についての概括的な情報が得られた。また、いくつかの化合物の名前があがったが、その化合物に直結するような情報は得られなかった。

また、国立医薬品食品衛生研究所内の専門家を集めて、化学分析を行う上での研究方針を議論した。その結果、スギヒラタケ中の化合物が直接の原因と考えるのであれば、血液脳関門を通過することが必要であるため、おそらく低分子物質であると考えられた。今後は、LC-MS等の各種分析機器を駆使して、解析を実施することが課題であると認識された。

なお、化学分析の結果については、別途、

厚生労働科学特別研究事業「スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究」の報告書で報告する。

D. 考察

具体的な病理所見の入手がなかなかできず、所内の安全性試験の専門家の方々からご助言をいただくにも、情報不足であった。

所内の専門家と議論した結果により、化学分析における一定の研究方針が定まった。

また、筆者が主任研究者である厚生労働科学特別研究事業「スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究」を効率的に遂行するためには、本研究班の研究成果により、下記の点が明らかになることが期待される。

- ①スギヒラタケ摂取に対する注意喚起を行って以後、腎機能低下患者に急性脳症事例は発生していないか、
- ②その後の発生がない場合、スギヒラタケ摂取の中止以外に急性脳症事例の発生を止めた要因がないか、
- ③急性脳症患者の臨床データを精査することにより原因化学物質の予測ができないか。

E. 結論

次年度以降に、厚生労働科学研究で本格的に調査・研究をする場合には、病理所見・剖検所見を入手し、それに基づいて限られた人数のグループがクローズドで検討を行うことも必要と考えられた。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

（分担）研究報告書

東路北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究

分担研究者 河岸 洋和 静岡大学農学部教授

研究要旨 スギヒラタケの水溶性抽出物をマウス腹腔に注入し、致死活性を確認した。現在、各種クロマトグラフィーを駆使して活性物質の単離、精製を試みている。

<p>A. 研究目的 スギヒラタケが原因と考えられる急性脳症には、キノコへのウイルス感染、キノコの突然変異など様々な原因が考えられた。そこで、我々は天然部化学の立場で、その毒性解明に着手した。そして、このキノコ抽出物にマウスに対する致死活性を見いだした。この致死性物質の単離、精製を目的とした。</p> <p>B. 研究方法 スギヒラタケをクロロフォルム、酢酸エチル、メタノール、水、熱水などで抽出、分画した。その分画物をマウス腹腔内に注入した。マウス致死活性を指標に、各種クロマトグラフィーを行い、分画を行った。</p> <p>（倫理面への配慮） マウスの取り扱いは、静岡大学実験動物倫理規定に基づいて行った。</p> <p>C. 研究結果 スギヒラタケ各溶媒可溶部を、マウスに与えたところ、水可溶部と熱水可溶部に致死活性が確認された。現在、この水可溶部と熱水可溶部をそれぞれ、各種クロマトグラフィーに供し、致死性物質の単離、精製を試みている。現段階で、最も活性のある画分では、マウス体重 kg 当たり 30 mg（約 1 mg/マウス 1 匹）で致死活性を示している。</p>	<p>D. 考察 我々は、スギヒラタケにはマウスに対して毒性を有する物質が存在することを明らかにし、その物質の部分精製に成功した。しかし、これが、今回の東路北陸等での急性脳症多発事例と相関があるか否かは現時点では不明である。致死性物質の精製、構造決定、致死毒性発現機構の解明に成功すれば、そのインが関係は明らかになるであろう。</p> <p>E. 結論 スギヒラタケの水溶性抽出物をマウス腹腔に注入し、致死活性を確認した。現在、各種クロマトグラフィーを駆使して活性物質の単離、精製を試みている。</p> <p>G. 研究発表 学会発表 鈴木智大、小林夕香、森田達也、河岸洋和、スギヒラタケ由来の毒物質の探索、日本農芸学会 2004 年度大会に発表予定</p>
--	---

分担研究報告書

東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究

分担研究者 江口文陽 高崎健康福祉大学教授

研究要旨

急性脳症多発事例の解明を目的としてその原因物質と考えられているスギヒラタケに関する一般的な情報収集とともに、採取したスギヒラタケ子実体より抽出した物質を手法を変えて各種動物へ投与し、その毒性発現の有無およびその発現に至る状況などについて調査研究した。

A. 研究目的

2004 年秋に東北北陸等で急性脳症多発事例が報告され、その原因物質がスギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*(Pers.:Fr.)Sing.) ではないかとの見方がある。今まで長年にわたっての食経験（一部過去に毒性と見られる報告もあるが因果関係は不明）があるスギヒラタケが如何なる経緯で脳症の原因物質として考えられるものに変性したのか、あるいは原因は別の物質などにあるのかを医療科学・生体学的に解明することを目的として試験研究を行ったのでその結果を報告する。

B. 研究方法

①全国規模でのアンケート調査

全国のきのこアドバイザーおよび日本きのこ学会の会員などを中心とした記名式でのアンケート調査を実施した。

②腹腔内投与による毒性評価

7箇所から採取したスギヒラタケを乾燥し、熱水抽出物（100～1000 mg/kg用量）を生理食塩水に溶解して ICR マウス（雄 6 週齢・各群 6 匹）腹腔内に投与し、その毒性発現の有無を調べた。

③経口投与による毒性評価

②と同様にスギヒラタケ熱水抽出物（100～2000 mg/kg用量）を ICR マウス（雄 6 週齢・各群 6 匹）に胃ゾンデにより強制経口投与し、その毒性発現の有無を調べた。

④腎機能障害ラットへの経口投与による毒性評価

SD系雄性ラット（6 週齢）を麻酔下で背側部からの左腎摘出を行った。その 1 週間後より、deoxycorticosterone acetate (DOCA) を週 1 回 20mg/kg の用量で背部皮下内へ投与し 63 日間飼育（室温 22±1℃、湿度 60±10%に調製された部屋で明時間（7:00-19:00）、暗時間（19:00-7:00）の光調節下）経過した腎障害モデル動物（片腎摘出ラットに DOCA ならびに NaCl を負荷することによって、高血圧を伴った重篤な尿細管系の排泄機能不全、さらには腎硬化症を誘発し、電解質類のバランス崩壊、炎症性因子（TGF-β1 や extracellular matrix）の増量さらには循環器系での ET-1 活性異常が示唆されている。）に 10 日間スギヒラタケ熱水抽出物 1000～2000 mg/kgを連続経口投与（1 群 5 匹）し、行動学的観察と病理学的・血液生化学的検証を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究における実験計画は、動物実験に関する倫理規定に準拠し、高崎健康福祉大学研究倫理委員会の審査承認のもと実施されたものである。また、試験動物数は、科学的のための最少数量とすると共に各種倫理規定に則って実施されたものである。

C. 研究結果と考察

（アンケート調査）

スギヒラタケそのものの名前が地域によって異なることから、スギヒラタケを食していても食べていることに気づかない人もあるのではないかと考え、スギヒラタケの地域ごとの呼称をアンケートによって調査したところ、スギヒラタケはスギゴケ、スギワカイ、ミミタケ、ミミゴケ、カタハ、スギタケモドキ、スギカノカ、スギカヌカ、スギタケ、スギワケ、スギモタセ、スギバナ、ス

ギシメジ、スギダシ、スギモダシ、スギワゲイ、スギワカエ、カタヒク、スギッコ、スギメなどといった名前で地域ごとに多くの呼び名があることがわかった。

スギヒラタケの地域ごとの食経験や食べる頻度についての調査の結果、よく食べるや食べるに回答した地域は、岩手県、秋田県、山形県、福島県、新潟県、富山県、福井県などで2004年秋の急性脳症多発事例の報告されたところとほぼ一致していた。

料理の仕方については、味噌汁や鍋物の具材としての利用が多く、次いで炒め物や煮物に利用するとともに一般的なキノコと同様にてんぷらや Pasta などにも利用することだった。

次に、昨年の気象や環境がスギヒラタケに何らかの影響を与えたかを調査することを目的として、林内での発生の時期について尋ねたところ、北海道や青森県などの地域では例年よりもやや遅い傾向とのことだったが、その他の地域では、例年よりも1ヶ月ぐらい早い7月末から8月の初旬に発生が観察されたと共に形状的に大きく、ヒダがくっきりしているように思えたといった複数の回答が寄せられた。また、青森県、秋田県、山形県、群馬県などからは、12月20日を過ぎてからも発生を観察した報告と子実体サンプルが提供された。

また、スギヒラタケはスギやモミなどの倒木や切り株に発生すると記述される図鑑が多く見られるが、アンケートによれば、スギ以外の樹種での発生観察では、アカマツ、エゾマツ、カラマツ、クロマツ、トドマツ、ゴヨウマツ、ヒノキ、コナラなどもみられるとの情報が寄せられた。また、北海道や東北では、2004年のスギヒラタケ発生シーズンはスギ以外の樹種からスギヒラタケが発生した傾向が見られたとの報告も複数寄せられた。その地域の中には、他のキノコ類の発生は少なく、スギヒラタケが豊作であったとの意見もあった。

スギ林は、マツ林などと隣接することもあることからマツ喰い虫の防除に関する農薬散布との関連性も視野に入れてアンケートをとったところ、26%の地域(県)で農薬散布を行ったとの回答が得られた。しかしながら、農薬散布は限られた地域に限定されているとの回答も寄せられました。なお、散布した地域での使用農薬を調査し

たところ95%以上がスミチオンかスミパイン乳剤という結果だった。

(動物試験)

7箇所から採取したスギヒラタケを乾燥し、腹腔内に投与した結果、4サンプルにおいて各群6頭の全ICRマウスが死亡した。毒性を示した子実体の採取地点は、①京都府峰山中腹537メートル地点、11月17日採取(含水率96%)、②京都府地蔵山947メートル地点、11月13日採取(含水率95%)、③山形県酒田近傍、10月28日採取(含水率97%)、④新潟県村上近傍、11月4日採取(含水率96%)であり、毒性を示さなかった(死亡しなかった)子実体の採取地点は、⑤群馬県高山村赤根峠、10月27日採取(含水率92%)、⑥長野県南牧村、10月28日採取(含水率92%)、⑦三重県紀伊長島町、11月15日採取(含水率91%)のいずれもスギから発生したスギヒラタケ子実体だった。

①～④子実体熱水抽出物を投与したマウスはすべて投与後6時間～14時間後までに死亡した。⑤～⑦のマウスおよび対照として用いたシイタケではマウスの死亡は観察されなかった。死亡が確認された①～④の供試物は、投与後10分以内にコントロールや⑤～⑦のマウスと比較して動きが悪くなり、背部からの観察で呼吸苦があるような感じが見られた。また、視神経に何らかの変化があったようで瞼の振るえなどが観察された。

投与30分後に約1センチの角状棒にのせ平衡感覚を確認した。その結果コントロールに比べ①～④の供試物を投与したマウスは、ややぎこちない動きが観察されるとともに角棒からの左右へ落下する平衡感覚麻痺に伴うと考えられる反応が認められた。

血液の検査の結果は、炎症に起因する乳酸脱水素酵素(LDH)がコントロールの4500IU/lに対して死亡観察群では、平均で12500IU/lと高く、C反応性タンパクがコントロールでは、測定限界以下であったのに対して死亡観察群では0.8mg/dlと高値を示した。

解剖の結果、死亡を確認したマウスの腹腔内には、スギヒラタケ抽出物の粘性多糖類の残存などはほとんど無く、吸収・代謝が確認された。特に、腹腔内の炎症や投与物に起因する腹腔内の臓器異常は病理学的には観察されなかったため、この死亡は、物質の血管内移行によっておきたことが

明らかであると考える。

なお、中枢神経に作用していると推察できる反応が上述のごとく死亡したマウスでは観察されたことから、脳症との相関がスギヒラタケにあるものと考えられるが、死亡および中枢神経麻痺などが惹起されない採取物などもあることから、その原因を究明することが必要である。

なお、今回の腹腔内投与試験において、マウスの死亡が確認された地域のスギヒラタケは、その採取地が日本海側に位置すると共に含水率が極めて高いことが特徴であり、地域特性（気象的な影響による変異なども含む）とスギヒラタケの変性等も視野に入れての検討することが必要と考える。

なお、上記①～④の中央致死量は、採取地により異なるが、腹腔内投与では200～400 mg/kgにあるとの結果を得た。100 mg/kgの投与では、投与後1時間程度視神経に若干の違和感が観察されたが、その他の大きな行動変化はなかった。なお、健全なマウスにおける経口投与では、1500～2000 mg/kgの高濃度用量でないと毒性は発現しない観察結果がえられた。

また、腎機能障害モデルに関しては、その毒性の発現用量が腹腔内投与では、低用量でも観察されること、経口投与についても1000 mg/kg（①のサンプル）で全頭死亡が確認されたことから、臨床の所見と近似した反応がこの研究で得られたものと判断している。付記するに、⑤のサンプルでは死亡や臨床的な変化は観察されなかった。また、①のサンプルであっても健常なラットに1000 mg/kgの用量を経口投与しても変化は観察されなかった。

D. 結論

本研究の結果のみでは、スギヒラタケ=毒キノコとするには至らず、なぜ今年発生したスギヒラタケに急に脳症の発症に起因しているののではないかといた現象が目立ったのか、地域格差は如何なる原因なのかを遺伝子領域やキノコの発生に関する生理生態学的領域の研究を実施して科学的に解明することを目的として人工的な生産技術を駆使して、栽培手法を変えた実験に取り組み、単なる毒性のありなしの判断のみに終始することのないよう研究を継続することが必要ではないかと考えている。

なお、本研究において一般的にヒトが摂食する量のスギヒラタケを健康な状態の動物への経口投与しても健康被害は観察されなかったが、腎臓に障害のある場合には、毒性を発現する結果が少ない摂食でも確認されたため、臨床的に腎臓機能の低下がみられるヒトは、スギヒラタケの摂食を控えることが必要であると考え。また、行政的な役割としては、そのような点について継続的に注意喚起する必要性があるのではないかと考える。

E. 研究発表

1. 雑誌記事

江口文陽、スギヒラタケ急性脳症に関する原因解明のための一研究①、特産情報26巻6号、52-56 (2005)

江口文陽、スギヒラタケ急性脳症に関する原因解明のための一研究②、特産情報26巻7号、48-53 (2005)

厚生労働科学研究費補助金（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
（主任研究者：柳川 洋）

分担研究報告書
化学物質分野における情報調査と分析

分担研究者 山本 都
（研究協力者 畝山智香子、登田美桜）

研究要旨

2004 年秋に東北北陸等で多発した急性脳症に関して、化学物質に関する情報分野から、スギヒラタケに関する情報、キノコの有毒成分、その他原因解明の参考になると思われる中毒事例や痙攣を起こす化学物質について情報を調査すると共に、関与の可能性がある化学物質像について検討した。

研究目的

2004 年秋に東北北陸等で多発した急性脳症の原因については、現時点では不明の部分が多く、感染症によるものか、あるいはキノコ由来の化学物質や微生物によるものか、あるいはさらに別の要因によるものか未だ特定されていない。現在、疫学調査、キノコ（スギヒラタケ）の成分分析、動物試験などさまざまな分野から原因解明のための研究が進められている。本研究では、化学物質に関する情報分野から、今回の急性脳症多発事例に関連する情報を調査・分析した。

方法

スギヒラタケを含めキノコの有毒成分等に関する情報、キノコの中毒事例、その他、化学物質についての関連情報を中心に調査した。今回の急性脳症事例そのものに関する情報については、まだ学術文献等の発表はみあたらないため、現時点では新聞記事や学会発表が主な情報源となった。調査した情報源：1) 文献データベース：Medline、Toxline、JOIS、2) Web、3) 新聞、4) その他（研究者など関係者からの情報提供）

結果

現時点では、疫学調査、分析試験、動物試験などが進行中であり、詳細についてはまだ明らかでないので、本研究ではスギヒラタケに関する情報、キノコの有毒成分、今回の急性脳症に関する原因解明作業の参考になりそうな中毒事例（外国における原因不明のキノコ中毒事例、腎機能低下の患者にみられた天然物による中毒事例など）について情報を調査した。

1. スギヒラタケについて

スギヒラタケ：

学名：*Pleurocybella porrigens* (Pers.: Fr.) Singer

ハラタケ目 (*Agaricales*)

キシメジ科 (*Tricholomataceae*)

スギヒラタケ属 (Genus *Pleurocybella*)

秋に、針葉樹、特にスギの古い切株や倒木に重なり合うように群生する。マツの枯れ木などに生えていることもある。地方によって呼び名が異なり、スギワカイ、スギモタセ、スギカヌカ、スギカノカ、スギカノコ、スギモダシ、スギミミ、ス