

厚生労働科学研究費補助金（東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究班）

分担研究報告書

「スギヒラタケ脳症の疾患定義と臨床」

分担研究者 西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学教授

研究要旨

平成 16 年 10 月、新潟県北部地域に原因不明の急性脳症が多発した。その後の調査により患者には腎機能低下を認め、多くは透析を受けていること、全員がスギヒラタケを摂取していることが判明した。同様の症例は新潟・山形・秋田県を中心に本州 8 県で 55 名に及んだ。初発症状は下肢のふらつきや脱力、意識障害で、次いでミオクローヌス様の不随意運動が出現し、典型例では強直間代発作の重積状態に陥った。髄液では細胞数は正常で、蛋白が増加していた。画像では異常を認めない例もあり、多彩であるが、基底核の外側部に異常を認める例が多かった。致死率は高く、20%に達した。

スギヒラタケはこれまでは無害とされ、中毒の報告はなく、またこの急性脳症と類似の事例も記載されていないが、平成 16 年以前にも同様の症例が複数確認されている。本研究はこの急性脳症の疾患定義と臨床像を明確にすることを目的とした。

A. 研究目的

平成 16 年秋、腎機能低下を背景とする原因不明の急性脳症が新潟・山形・秋田県を中心に多数発生した。その後の調査により、スギヒラタケの摂取と深く関連することが明らかになった。本研究はこの急性脳症の疾患定義と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

平成 16 年 9 月、10 月の 2 ヶ月間に発生した原因不明の急性脳症例の中で、腎機能低下とスギヒラタケの摂取をキーワードとして、新潟県内の神経内科専門医施設、保健所および県保健福祉部の協力を得て類似症例を検索し、その臨床症状、経過、検査所見を詳しく調査した。

C. 研究結果

今回直接調査することができたスギヒラタケ摂取後の急性脳症は 41 例であった。38 例には腎機能低下を認め、この内 28 例は透析を受けていた。全例がスギヒラタケを摂取していたが、摂取量はさまざまで、摂取後数日から数週の間には透析の有無に関わらず、脳症を発症していた。

初発症状は下肢のふらつき・脱力やふるえであり、軽度の意識障害を伴い、発症時に喚語困難が目立つ例もあった。頭痛、発熱、髄膜刺激症状は初期には認められていない。数日後には振戦やミオクローヌスと思われる不随意運動が出現し、典型例ではその後 1 両日中に全身性の強直間代発作に進行した。痙攣発作は通常の治療に抵抗して難治性であり、しばしば重積状態に陥り、治療に人工呼吸器管理を必要とした。一方、

重積に至らない軽症例や痙攣発作も認めない不全例も認められた。臨床症状のみでは、尿毒症性脳症との鑑別は困難であった。

検査では神経系の何らかの感染症を示唆する所見は認められていない。髄液では細胞数、糖は正常であったが、蛋白が 100 mg/dl 程度に増加していた。脳波では正常所見の他、徐波と多発性の発作波を認める例もあった。画像では CT では正常所見の他、基底核外側部に淡い高吸収域を認める例があった。MRI が検索された例では、基底核外側部の高信号領域、大脳深部白質の高信号領域、皮質下の点状の高信号領域を認める例などが認められた。

経過は回復する場合には 1 週間程度で臨床症状も検査所見も速やかに回復したが、意識障害が遷延する例もあった。致死率は 27% (11 例) と高率であった。

#### D. 考察

今回の急性脳症は特定の地域で、9 月から 10 月という特定の時期に集積して発生した点に特徴がある。この時期、これらの地域ではスギヒラタケが好んで食用に供されている。スギヒラタケはこれまで無害とされ、中毒事例の報告も認められない。しかし、症例の大半が腎機能低下を背景とし、全例がスギヒラタケを摂取していることから、スギヒラタケが発症に関与した可能性が強く示唆される。

スギヒラタケは国内に広く分布しているが、摂食される地域は限られており、食用に供されない地域では同様な症例の発生は確認されていない。さらにスギヒラタケが回収らなくなる 11 月以降には、新規の患者発生はない。腎臓学会の調査によれば、透析

中にスギヒラタケを摂取した腎不全患者の 6% に急性脳症が発症したとされ、発症者は腎不全患者の一部に限られている。また、摂取直後には急性の中毒症状がなく、数日を経て発症することも特徴的である。

今回検索をした限り、これまでに同様の事例の報告はないが、過去の診療録等を検索したところ、平成 16 年以前にもこの時期にスギヒラタケを摂取後に急性脳症を呈した症例が複数存在することが確認され、本脳症が今回初発したわけではないことが明らかになった。

本脳症の発症機序は不明である。スギヒラタケはわが国で食用されるキノコの中ではレクチンの含量が最も高く、糖鎖を介して生理活性を発揮する可能性は十分考えられる。中枢神経系に直接作用する毒物よりも、血液脳関門の透過性を修飾するような活性物質により、尿毒症性脳症が惹起されやすくなるという病態を想定して、検索を行っているが、次年度以降の再発を防止するためにも、原因と病態の解明が急務である。

#### E. 結論

平成 16 年 9、10 月、スギヒラタケを摂取した腎不全患者の一部に、臨床的には尿毒症性脳症に類似した急性脳症が発生した。スギヒラタケの摂取と脳症の発症には有意の因果関係が想定され、原因の究明と再発の防止が急務である。

#### F. 謝辞

今回の急性脳症のアウトブレイクは新潟県立新発田病院神経内科の桑原武夫部長、新井亜希博士によって見出されたものであ

り、貴重な情報をお寄せいただいた両博士に深謝する。本研究は両博士、村上総合病院脳外科の小田温博士、および新潟県内外の神経内科、脳外科、腎臓内科を中心とする数多くの専門医、腎臓学会、および新潟県内保健所、新潟県福祉保健部鈴木幸雄副部长、石上和男健康対策課長をはじめとする多くのスタッフとの共同作業によるものであり、貴重な情報をお寄せいただいた関係者のご協力にも深謝する。

#### G. 健康危険情報

スギヒラタケの無害性が確認されるまでは、腎機能障害の有無に関わらず、スギヒラタケの摂取は控えるべきである。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### I. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）

分担研究者 山本 保博  
（研究協力者 島田靖・川井真）

研究要旨

東北北陸等での急性脳症事例に関し、救急医学的視点より今後の研究の方向性について検討を加えた。救急医療施設における系統的な症例探索に基づいた救急治療の評価が原因究明、治療法の確立に有用と考えられた。また、原因不明疾患に対する早期警戒システムの必要性和、救急医療施設の貢献の可能性が示唆された。

研究目的

2004年9月より多発した東北北陸等での急性脳症事例に関し、救急医学的視点より今後の研究の方向性について検討を加え、予防等の推進に寄与することを目的とした。

研究方法

本事例に関する疫学情報、臨床情報を収集し、救急医学的見地から検討を加え、今後必要とされる研究内容を整理した。

研究結果

これまでに報告された症例に関しては、地域、自治体によって報告基準、方法に差異が生じていた。また、重症度に関わらず、各症例に対する救急治療の内容についての横断的な見当はされていなかった。

考察

本事例においては現在までにその原因の解明、重症化、死亡に係る危険因子の同定はされていない。

1) 危険因子と食飲歴

当初収集された症例情報に関しては、報告を求める方法の相違から、発熱を伴わない例が除外さ

れていた。基準に沿わなくともスギヒラタケの食飲歴のある例、腎機能障害のある例などが報告されたりしている地域も指摘された。原因究明のためにはまず統一された症例定義、情報収集による整理が重要である。その上で、症例に対して行われた救急治療の内容、予後を検討すること、他の脳炎・脳症症例の治療と比較検討することによって重症例、死亡例の危険因子を評価し、よりよい治療法の確立に寄与できる可能性がある。

2) 鑑別診断

一方、救急医学分野において、例えば痙攣重積は脳炎、髄膜炎だけでなく、脳動静脈奇形、脳腫瘍、頭部外傷後、脳血管障害後遺症、特発性てんかん、低血糖症、電解質、代謝異常、ヒステリ、破傷風など多彩な疾患の鑑別が必要である。5類感染症としての脳炎に関しては報告基準に従って全例の届出がなされる。

3) 原因解明のネットワーク

感染症に限らない原因不明疾患としての意識は低く、全体像を把握するシステムは存在しない。近年 NBC テロの発生なども懸念されており、原因不明の重症症候の集積を早期に検知することが重要である。そのためには特に救急医療の現場における意識、何らかのシステムが検討されるべきである。また、経験のない原因不明の重傷症例の

治療に当たっては、救急医療の現場における情報共有システム、重症患者受入れに対するネットワーク作りも重要である。また、常にスギヒラタケだけの問題としてとらえるだけでなく、何らかの人為的災害の危険性についても頭の隅において考慮することが必要であろう。

## 結論

統一された症例定義によって収集された症例における疾患情報、治療を検討することで、原因究明、有効な治療法の検討ができる可能性がある。

原因不明の症候群に対する早期警戒システム、情報共有システムの検討により、今後の類似事例に対する予防、対応が可能になる。

## 研究発表

特になし

資 料  
(第一回班会議資料)

# 現在までの発生状況

## 「急性脳症」事例にかかる状況リスト

	公表日	症例数	腎機能障害	スギヒラタケ 摂取	死亡例
新潟県	10月21日 (木)	21	18	21	6
山形県	10月21日 (木)	7	7	5	3
秋田県	10月22日 (金)	24	21	22	6
福島県	10月25日 (月)	2	2	2	0
石川県	10月26日 (火)	1	1	1	0
宮城県	10月26日 (火)	1	1	1	0
岐阜県	10月27日 (水)	1	0	1	0
福井県	10月29日 (金)	1	1	1	1
鳥取県	11月11日 (木)	1	0	1	1
合計		59	51	55	17

※ 公表日は、自治体が最初に今回の事例の公表を行った日。

※ 症例数等は、公表日以降の追加情報を加えた数値。

※ スギヒラタケの摂取は、現在確認がとれた者の数。



# 疫学調査状況

東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究班会議

## 新潟県、秋田県での急性脳炎／ 脳症疑集団発生事例調査の概要

(11月26日現在中間経過)

国立感染症研究所  
実地疫学専門家養成コース(FETP)  
山口 亮、森山 和郎、  
太田 正樹、神垣 太郎  
感染症情報センター  
Paul Kitsutani 中島 一敏 大山卓昭

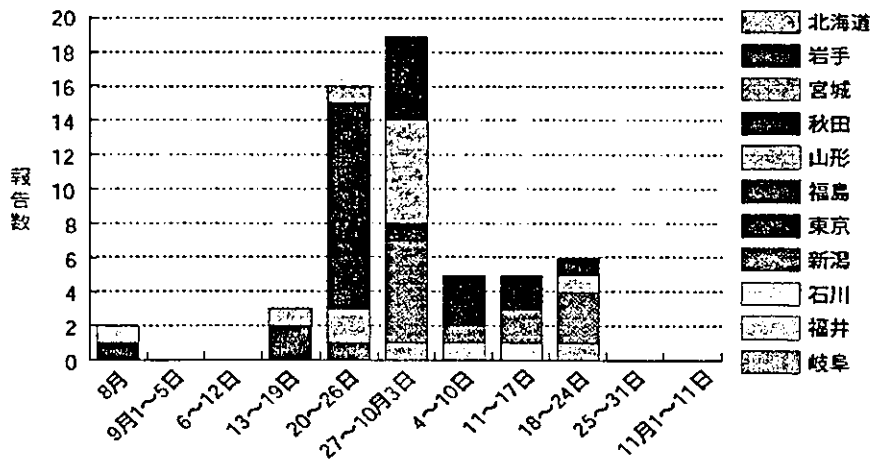
### 端緒

- 新潟県では10月13日に厚労省結核感染症課へ、医療機関からの急性脳炎／脳症の疑いがある患者について報告をし、10月16日にFETPが現地へ派遣され、調査を開始した。
- 秋田県では、複数の透析医療機関より急性脳症患者の発生報告があり、11月4日、FETPへ派遣依頼があり、11月8日にFETPが現地に派遣され、調査を開始した。

## 疫学調査のステップ

1. 集団発生の確認
2. 患者の定義、積極的患者発見
3. 集団発生の特徴を整理
4. 原因・伝播経路の仮説作成
5. 仮説の疫学的検証
6. 将来の発生予防対策

## 発症週別・都道府県別にみた病原体不明の急性脳炎(脳症) (IDWR44号より引用)



\*上記以外に発症日が9月中旬の1例(新潟)、不明の1例(島根)あり。

## 新潟県における症例探査

県が「患者の特徴」を提示し、類似患者報告を医療機関に依頼した。

## 秋田県における症例探査

県が5類感染症の急性脳炎の報告の勧奨を県内の医療機関に行った。

## 新潟県、秋田県の症例の概要(1)

- 症例数45例(新潟県:21 秋田県:24)
- 平成16年9月中旬から10月下旬に、ほとんどの症例が発症している。
- 男女比は 19:26 である。
- 年齢は50歳代から80歳代の中高年が多い。
- 腎機能障害が約90%で、血液透析を行っている者は60%である。

## 新潟県、秋田県の症例の概要(2)

- 症状は痙攣(約60%)、不随意運動(約60%)、意識障害(約82%)などが多い。
- 初診時の発熱(37.5度以上)は10%未満である。
- 髄液所見は 細胞数の上昇はないか、100/3未満の軽度上昇に留まるものが多い。また、軽度から中等度の蛋白の上昇を認めるものが多い。明らかな糖減少を認めたものはない。

## 新潟県、秋田県の症例の概要(3)

- 症例の約95%が発症前2週間以内にスギヒラタケの喫食がある。
- きのこ採取などの屋外活動は約60%にみられる。
- 郡部に居住する者が多い。

## 検査結果および転帰

### 検査結果

- 急性期の血清(抗体検査)、髄液検査(培養、PCRなど)では、これまでのところ陽性の結果は得られていない。

### 転帰

- 新潟県:21症例中 死亡6例
- 秋田県:24症例中 死亡6例

## 疫学情報

- 水は水道(簡易水道等)を使用している症例がほとんどであるが、取水する川は共通ではない
- 病院処方薬、病院外薬、健康食品で共通のものはない
- 共通する会食などなし
- 本年は台風の数が多かった(塩害の情報あり)
- 新潟、秋田は9月に入っても気温が高い日があった

## 原因究明における課題

- 1)それぞれの県で定めた定義、方法により症例を収集、検討がなされているが、原因究明のために県単位を越えた症例の全体像を検討する必要がある
- 2)報告されている症例に偏りがある可能性があり、症例の探査が必要である
- 3)適切にデザインされた症例対照研究などによる危険因子の評価を行う必要がある

## 原因究明のための症例全体の検討

### 現状

- それぞれの県で、症例の臨床的検討を行っている

→広域での発生のため、県を超えて統一した基準で症例を集め、検討する場も必要と考える

## 報告症例に偏りが生じている可能性

### 現状

- 県により、報告基準や報告を求める方法が異なる
- スギヒラタケや腎機能障害の症例が目立つため、スギヒラタケ喫食者が報告されやすいなど、報告された症例が偏っている可能性がある

→偏りなく報告されるような働きかけが必要ではないか

## 積極的症例探査のための症例定義

腎機能障害やスギヒラタケ喫食の有無にかかわらず、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もので、以下のいずれかの症状を示した者。

1. 意識障害
2. けいれん  
30分以上持続するもの、または1週間に2回以上発症したもの
3. 麻痺
4. 不随意運動

上記症状が下記の病態によると考えられるものは除外する

- 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



## 脳症発症の危険因子評価のための 症例対照研究

### 現状

- これまでの疫学調査は症例の情報収集であり、対照群をおいての危険因子の評価は、まだ行われていない

→(積極的症例探査後に)脳症発症の危険因子評価のための症例対照研究等を実施すべきである

# スギヒラタケ調査状況

### スギヒラタケ検体の収集状況

区 分	患者等との関係	検体の状況	検体数	重 量	
患者発生地域由来 (秋田、岐阜、石川、 宮城、山形、新潟、 福島、福井)	患者が摂食したものの残品	生	5	約0.5kg	
		塩蔵	3	約10.2kg	
		その他	4	約0.8kg	
	患者等が摂食したものと同地域で採取等	生	3	約0.2kg	
		患者等が摂食したものとは無関係	生	60	約29.4kg
			塩蔵	6	約18.0kg
			缶詰	9	約3.6kg
			その他	1	約80g
患者非発生地域由来 (対照群)	生	4	約7.5kg		
	塩蔵	1	約3.3kg		
	その他	1	約1.1kg		

検体数:採取場所別に区分した個体数

## スギヒラタケの成分等の化学分析

平成16年11月29日

国立医薬品食品衛生研究所 米谷民雄

前提：スギヒラタケ摂取が急性脳症の原因であるとの前提

### 分析項目

#### I) 汚染物質（分析法あり）

- 1) 農薬（航空防除用農薬等の一斉分析及び個別分析）
- 2) 有害金属（多元素同時分析法による一斉分析及び個別分析）
- 3) かび毒

#### II) 元来含まれる成分

- 1) 個別化合物（群）
- 2) 多成分の比較検討

過去の試料と今年の試料の比較

事故品と対照品の比較