

各自治体、分担研究者 よりの報告

① 新潟県

スギヒラタケと関連した急性脳症

平成 16 年 11 月 29 日
新潟県福祉保健部

- 1 症例数
男性 9 名、女性 12 名 計 21 名
- 2 年齢分布
20 歳代 1 名
50 歳代 2 名
60 歳代 6 名
70 歳代 5 名
80 歳代 7 名
- 3 初発年月日
15 年 10 月 1 名
16 年 9 月 8 名
10 月 12 名
- 4 症状
意識障害あり 18 名
けいれん重積あり 9 名
- 5 腎機能障害の有無
腎機能障害あり 19 名
うち血液透析実施中 10 名
うち軽度腎機能障害 2 名
腎機能障害なし 1 名
不明 1 名
- 6 スギヒラタケの摂取状況
21 名全員が摂取。

② 山形県

急性脳炎（脳症）発生届出状況

（9月以降に診断されたもの）

平成16年11月29日

山形県

1 年代別・性別

（単位：人）

	10歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	合計
男性	①	1	①	2 (1)	1 (1)	6 (2)
女性			2 (1)	2	2	6 (1)
合計	1	1	3 (1)	4 (1)	3 (1)	12 (3)

※ ○数字は腎機能の低下がみられない者の数（うち10歳代の患者は明らかにスギヒラタケの摂食歴なし）

※ ()数字は死亡者数再掲

2 年代別・地域別（保健所別）

（単位：人）

	10歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	合計
村山保健所	①		①	2	1 (1)	5 (1)
最上保健所		1		1		2
置賜保健所			1 (1)			1 (1)
庄内保健所			1	1 (1)	2	4 (1)
合計	1	1	3 (1)	4 (1)	3 (1)	12 (3)

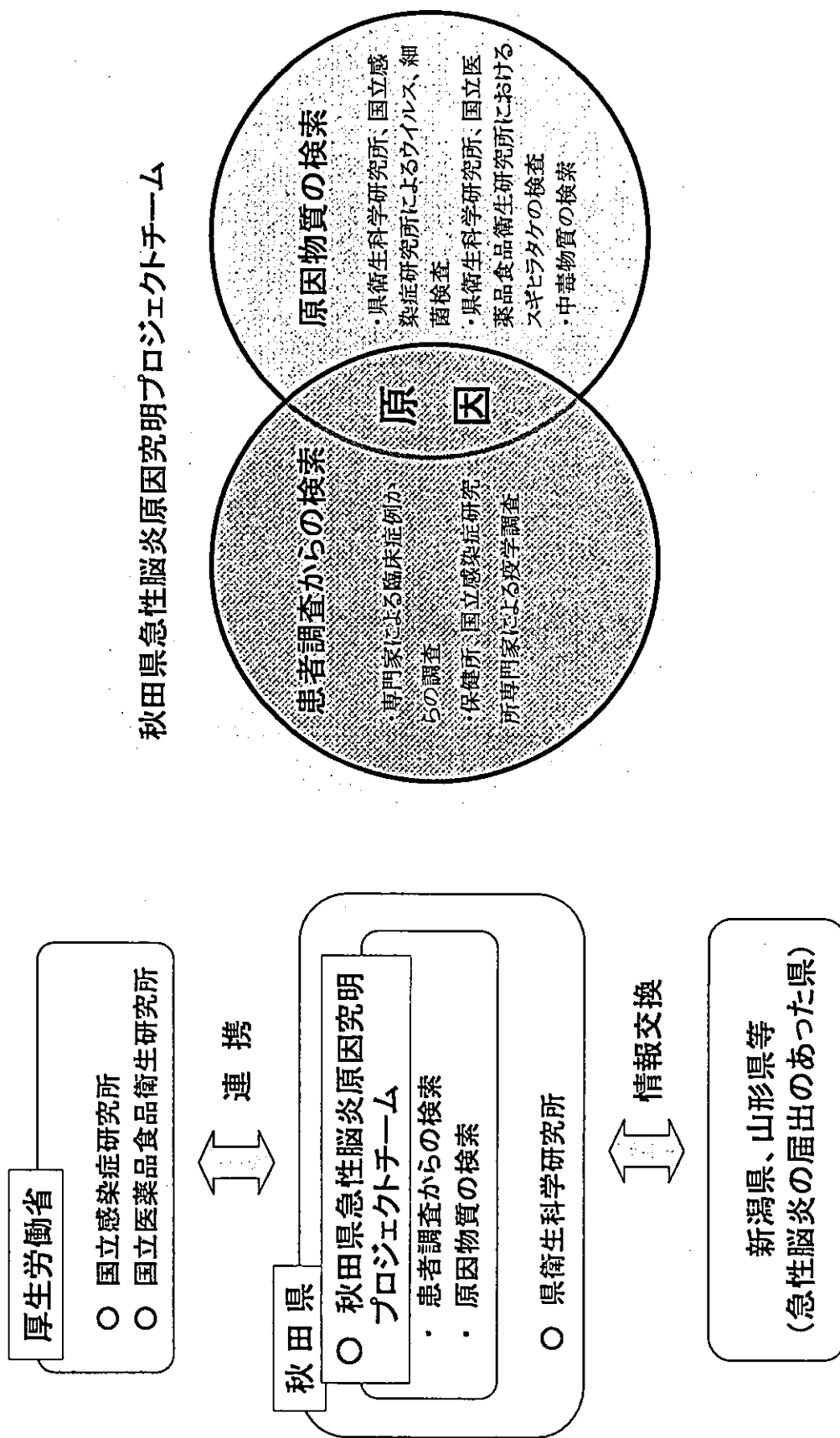
3 検体の保存状況

(1) 血清又は髄液のいずれかについて急性期及び回復期の双方が有 3 症例

(2) 血清又は髄液のいずれかについて急性期及び回復期の一方のみ有 4 症例

③ 秋田県

急性脳炎の原因究明プロジェクト(案)



急性脳炎に対する対応について

平成16年11月29日

秋田県健康対策課

東北・北陸地方を中心とする全国県において、腎機能の低下(人工透析)及びスギヒラタケの摂食を共通事項とする急性脳炎の患者が発生しているが、11月26日現在における本県の状況は次のとおりである。

1. 患者の状況

(1) 届出のあった患者数(疑い18例を含む)

24名 (うち、死亡者数 6名、人工透析等患者 21名、スギヒラタケの摂食者数 22名)

(2) 原因は不明であり、スギヒラタケが直接的な原因かどうかはいまだ明らかではない。

2. 対応

(1) 腎機能の低下している方は、当面の間スギヒラタケの摂食を控えるよう報道機関を通じて県民に対する注意喚起を行った。(10月22日)

国の通知に基づき、急性脳炎の発症原因が究明されるまでの間、念のため腎機能が低下していない方も含めた一般の方もスギヒラタケの摂食を控えるよう報道機関を通じて県民に対する注意喚起を行った。(11月19日)

(2) 医療機関に対し、急性脳炎(疑いを含む)と診断した場合には、感染症法に基づく届出を徹底するよう通知した。(10月22日)

(3) 急性脳炎原因究明プロジェクトチームを編成し、原因を究明する。

(4) 適宜、国に対して協力を求め、連携して調査等を行っている。

3. 秋田県急性脳炎原因究明プロジェクトチームについて

(1) 臨床症例からの調査

① 11月8日、届出を出した医療機関と秋田大学医学部等の専門家による症例検討会を開催し、各症例について情報交換を行った。

② 神経内科(急性脳炎)、泌尿器科(腎臓疾患)、中毒学の専門家による検討を行う。

(2) 疫学調査

国立感染症研究所疫学調査専門員の協力を得て、保健所職員が詳細な患者調査(患者の生活環境、発症前の摂食の状況、スギヒラタケの生育環境等)を実施する。

(3) 検査機関による原因物質調査

県衛生科学研究所、国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所によ

る検体検査を実施する。

- ・ 県衛生科学研究所 血清、髄液、便からウイルス、細菌検査を実施
スギヒラタケの検査(重金属、ホルムアルデヒド)
- ・ 国立感染症研究所 血清、髄液、便からウイルス、細菌検査を実施
- ・ 国立医薬品食品衛生研究所 スギヒラタケの成分、農薬等の検査

(4) 他県との情報交換

他の急性脳炎発生県と情報交換し、共通項目等について検討を加える。

(5) 急性脳炎原因究明プロジェクト検討委員会の開催

各調査結果等を基に、総合的に原因究明のための検討を行う。

<第1回目>

(1) 日 時 平成16年11月29日(月) 午後6時から

(2) 場 所 秋田市千秋久保田町6-6

総合保健センター3階 秋田県薬剤師会研修室

(3) 内 容

① 報告事項

イ 現時点での調査結果について

ロ 他県の状況について

ハ 疫学調査の中間報告について(国立感染症研究所FETP)

② 協議事項

イ ワーキンググループの編成について

ロ プロジェクトチームの情報共有について

ハ 今後実施すべき調査・検査について

ニ 今後の予定について

ホ その他

③ 症例検討

④ 下条分担研究者

血液透析症例 (24例)

性別:	男 10 : 女 14	
年齢:	66.4 ± 9.7 才	
透析期間:	6.1 ± 5.3 年	
スギヒラタケ摂取後 発症まで	10.6 ± 7.7 日	
腎不全の原疾患:	CGN	12
	DMN	7
	Nephrosclerosis	3
	PCKD	2
死亡:	7/17 (29.2%)	
透析膜の種類 / 内服薬:	特定のものはない?	

(日本腎臓学会)

スギヒラタケ摂取状況と発症率

	聴取HD患者数	スギヒラタケ 食者数	発症者数	発症率 (%)
S病院(A県都市近郊)	120	34	0	0.0
K病院(A県山間地区)	59	26	2	7.7
K医院(B市近郊)	61	18	0	0.0
S病院(A山間地区)	42	25	0	0.0
T病院(A県山間地区)	32	30	3	10.0
M病院(A県山間地区)	55	50	1	2.0
N病院(A県都市近郊)	51	35	2	5.7
S病院(A県都市近郊)	48	36	1	2.8
H病院(C市)	54	36	3	8.3
	522	290	12	4.1

スギヒラタケ摂取と発症との関連: Fisher's test, $P = 0.0008$

(日本腎臓学会)

⑤ 西澤分担研究者

腎機能不全を背景とし、
スギヒラタケの摂取に関連して
発症する急性脳症

新潟大学脳研究所神経内科

西澤 正豊

平成16年11月29日

厚生労働省研究班会議

「急性脳症」の臨床

1) 初発症状

- 下肢のふらつき・脱力感
- 見当識障害(軽度)
- 呂律が回らない
- 喚語困難
- 頭痛、発熱は目立たず

「急性脳症」の臨床

2) 神経症状

- 振戦・ミオクローヌス
- 全身性強直間代性痙攣発作の重積
- 全身性痙攣発作に至らない、あるいは数回の発作のみで重積には至らない軽症例あり

「急性脳症」症状頻度

● 振戦	17/25	68%
● 歩行障害	23/25	92%
● 失見当識	14/25	56%
● 構音障害	10/25	40%
● 全身痙攣	18/25	72%

「急性脳症」の臨床

3) 検査所見

- 髄液: 細胞数、糖正常
蛋白増加 (~100 mg/dl)
- 画像: 基底核外側部の造影効果を伴う病変
拡散強調で皮質下の点状高信号病変
- 脳波: 高振幅徐波、鋭波

「急性脳症」の臨床

4) 経過、予後

- 回復する場合は1週間程度で症状も
脳波所見も速やかに回復する
- 意識障害が遷延する例もある
- 死亡率は高い(新潟県では20%)

「急性脳症の臨床」まとめ

- 全例がスギヒラタケを摂取
- 大多数が腎機能不全
- ただし、腎機能正常も25例中4例
- 今年9月下旬から10月下旬に発症
- 昨年同時期までにも過去3例発症
- 平均発症年齢:70.5 ± 11.5歳

⑥ 江口分担研究者

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

高崎健康福祉大学 健康栄養学科

教授 江口文陽

(日本きのこ学会理事)

東北北陸等を中心とした日本の各地で急性脳症（ウイルスや細菌などの感染や中毒物質が生体内に取り込まれたときに、臨床的に意識障害、けいれん、高熱などを発症し、急性的に重篤症状を経て死に至るもの）による死亡が報告されている。急性脳症患者の多くが食用のスギヒラタケを食した後に発症・死亡している。

報告がなされた初期は、その地域が新潟および山形に限定されていたため、スギヒラタケの特性で局所的に多量の子実体を発生することから、汚染物質が取り込まれるような環境下の地域で限定採取されていたものを食べたのではないかとの見解を持った。この場合、特定地域における環境汚染や環境変異によってスギヒラタケの子実体（可食部）に①カビ・ウイルスや微生物が付着したことによる原因、②化学物質や重金属などが生体濃縮を経た取り込みにより原因物質の含有に至ったことが思い当たる。しかしながら、今回のスギヒラタケを摂食したとみられる脳症・脳炎の発症は、一過性に留まらず、発生場所や時期が月を隔てて長期に及んでいることなどから、スギヒラタケそのものの成分変異（急性のおよび一過的な環境変異に起因した構成含有成分の変異）やスギヒラタケが雨やその他の気象的な環境要因を受けて性質変異（成分の毒性化）などを発現したことや多系性なども考えてみる必要があり、緊急でその原因解明のための実験を行ったのでここに報告する。

なお、この研究は患者が摂食したキノコの子実体ではなく形態分類学的にキシメジ科のスギヒラタケと鑑定されたものを使用した実験であり、スギヒラタケそのものの毒性などを解明すること、今後の研究のための基盤を確立することを目的として実施したものである。

● スギヒラタケ子実体の採集・収集

群馬県（2地点）・長野県・京都府（3地点）・三重県・兵庫県などからスギヒラタケを収集した。

● スギヒラタケ（群馬県採取物）子実体乾燥物熱水抽出物・エチルアルコール抽出物の急性毒性試験

2種類のスギヒラタケ抽出物 2000 mg/kgをICRマウス（雄6週齢・各群7匹）に強制経口投与し、ケージ内での観察を行った。マウスの行動はコントロールと比較して何ら変化は認められなかった。また、一週間飼育し、内臓器官の観察と血液検査を実施したが、腎臓・肝臓・脳などへの病理学的炎症所見や血液検査項目値の炎症マーカーであるC反応性タンパク（CRP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、肝機能のマーカーであるAST（GOT）やALT（GPT）および腎機能のマーカーである尿素窒素、クレアチニン、尿酸の各値にコントロール群との有意な差は統計学的にも認められなかった。

● 高血圧性腎障害不全モデル動物へのスギヒラタケ（群馬県採取物）の投与

（本試験動物は、他の試験に用いるため倫理規定に従って飼育していたものであるが、スギヒラタケ脳症の緊急性を鑑み、本実験に供したものである。そのような経緯から試験頭数は全4匹で実施した。）

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 $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60\pm 10\%$ 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）経過した高血圧性腎障害不全モデル動物（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- $\beta 1$ 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2000 mg/kgを連続経口投与した群（2匹）と一般的なラット飼育粉末飼料に重量換算で5%のスギヒラタケ乾燥粉末を配合して10日間自由摂食させた群（2匹）の行動学的観察と病理学的・血液生化学的検証を実施した。その結果、スギヒラタケ（抽出物・乾燥物）の摂食による行動的異常は観察されなかった。さらに血液検査を実施したが、高血圧性腎障害不全モデル動物のラット特有の検査数値であり、マウスの試験と同様に炎症マーカー、肝機能のマーカーおよび腎機能のマーカーの各値にコントロール群との有意な差は統計学的に認められなかった。また、脳の病理学的連続切片を解析したが、細胞変性は観察されなかった。

● 本研究結果からの総合的所見

本研究は、スギヒラタケ子実体そのものに脳症や脳炎を起こす物質が含有されているか否かを科学的に検証するための、導入的基礎データの構築を目的として用量や投与方法も限られた条件で実施した試験であることは実験方法で示したことから明確である。しかしながら、この条件下では、スギヒラタケ脳症と考えられる所見は確認することができなかった。ヒトの生体内での毒物の吸収、代謝、排泄の作用とその用量などは試験動物と必ずしもイコールとはならないものであることは言うまでもないが、この試験結果を基盤として、多くの各専門領域の研究者からの意見も仰ぎ、スギヒラタケ脳症の真の解明に取り組んでいきたいと考えている。

この結果をもとに次の研究展開（長期的研究）を立案している。それは、

- ① 各地から収集・提供されたサンプルおよび来年度以降に自然環境下で発生するスギヒラタケを活用して遺伝子的配列から品種や系統的な分類の相違と脳症・脳炎の原因解明に着手。
- ② 今回の試験研究成績を基盤としてさらに摂食の用量・用法と臨床的変化の解明（中枢神経および腎臓病疾患との関連・薬物との相互作用も含めて）。
- ③ 子実体から分離した菌糸体の生理・生態的特徴の解明と共に栽培環境を人工的に制御しての菌糸体産生物変化の解析（特に細胞毒性物質の探索などを注視して）。
- ④ スギヒラタケの人工栽培法の検討、などをきのこの学の専門家として公衆衛生学・中枢神経薬理学・遺伝子工学・病態生理学などの専門家と臨床医とで独自の研究チームを結成して原因解明に向けて展開していくことを考えている。

● 謝辞

今回の試験研究にあたっては、

きのこアドバイザーhttp://www.nittokusin.jp/2_adviser/html/adviser_towa_f.htmlのネットワークおよび研究の趣旨に賛同いただいたキノコ研究者および愛好者によってスギヒラタケの収集が実現したものである。ここに報告させていただくと共に、実際にご協力いただいた方々のお名前（石倉文夫様・小寺祐三様・斎藤 武様・西田誠之様・藤田 徹様・松本哲夫様・三谷忠男様・渡部一夫様）を掲載させていただき謝辞とする。

さらに、本試験遂行にあたっては、臨床的症状や腎臓病の治療の現況などについて適切なご教示を頂いた群馬県高崎市柴崎町の小倉クリニック院長小倉道郎先生に深甚なる感謝を申し上げます。

● 参考文献

- ①江口文陽、渡辺泰雄、菊川忠裕、吉本博明、安倍千之、桧垣宮都：DOCA-NaCl 左腎摘出ラットを用いたヒメマツタケ子実体熱水抽出物質の腎機能不全改善作用、Journal of Traditional Medicines 16, 24-31 (1999)。
- ②江口文陽、渡辺泰雄 編著「キノコを科学する」地人書館（2001）など

2004年11月20日

参考資料