

トピックス

II. 最近の話題：スギヒラタケの関与が疑われている原因不明の脳症
2. 腎不全患者に集中発症したスギヒラタケ脳症

下条 文武 成田 一衛

要 旨

平成 16 年 9 月中旬以後，新潟県北部の血液透析患者に原因不明の急性脳症が多発し，死亡例も発生した。私どもは，関連病院の透析担当主治医から，発症者のなかにスギヒラタケ摂取後に発症した症例があるとの情報を得たので，この事実に注目し，スギヒラタケ摂取との関連性について全国の日本腎臓学会員に情報提供を呼びかけた。その結果，スギヒラタケ摂取と急性脳症の発症に強い関連がある 32 症例の情報を得，致死率が約 30% に及ぶ重篤な臨床経過をとる脳症であることがわかった。

〔日内会誌 95：1310～1315，2006〕

Key words：腎不全，透析治療，スギヒラタケ，急性脳症

はじめに

新潟県北部の 2 つの透析施設において平成 16 年 9 月中旬以後，安定維持透析患者 5 名が原因不明の急性脳症を発症し，1 名が死亡したとの情報が 10 月上旬に私どもに寄せられた。この時点では透析治療に起因する事故などが推測されていた。その直後の時期に，透析患者以外にも類似の重症脳症患者数名が発生していることが分かった。さらに，今度は新潟県中部・魚沼地区の透析施設でも類似症例が発症したとの連絡を受けた。各透析主治医より詳細な病歴をきいたところ，発症例のうち 3 名が山で採った食用野生キノコ：スギヒラタケ（一般名：*Pleurocybella porrigens*）（図 1）を摂取したという。スギヒラタケ摂取との関係に注目した私どもは，他の発症者がスギヒラタケを摂取していたか否かを至急調査するよう新潟県（福祉保健部）に要請した。

げじょう ふみたけ，なりた いちえい：新潟大学第二内科

その結果，当初新潟県に“原因不明の急性脳症”例として届けられていたなかで腎不全患者 11 名の急性脳症例がスギヒラタケを摂取していたことが明らかにされた。発症者が居住する地域では，多くの住民が昔からこの時期にスギヒラタケを好んで食べている。摂取方法は表 1 の如く，炒め物や味噌汁の具にしていたものが多かった。この結果を受けて私どもは，本症が透析治療を受けている腎不全患者に特異的に集中発症していることを重視し，10 月 23 日に腎不全患者はスギヒラタケ摂取を控えるべきとの警鐘とともに本症の臨床像をより明確にすることを目的として，日本腎臓学会評議員・会員にメールとホームページ (<http://www.jsn.or.jp/>) にて情報提供をお願いした（表 2）。

1. 情報の収集と解析

全国的な情報収集を呼びかけた結果，新潟県より早い時期に，秋田県，山形県において，透析患者にまったく同様の急性脳症が発症してい

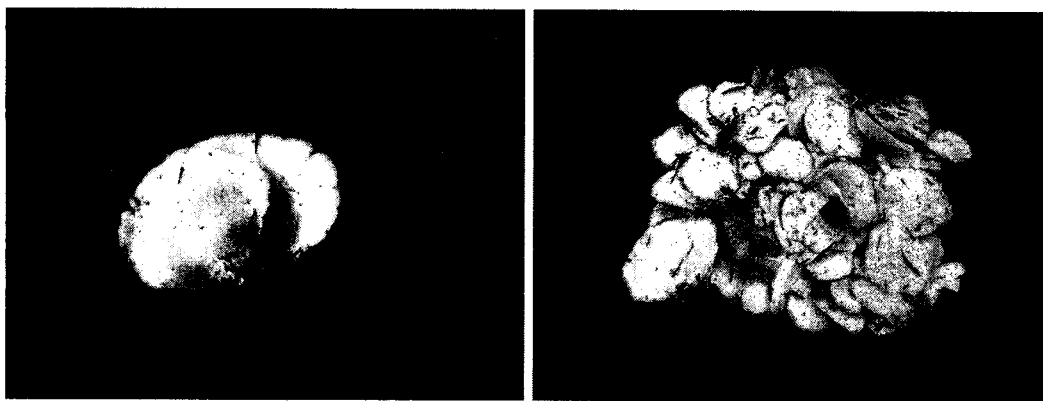


図 1. スギヒラタケ (キシメジ科 スギヒラタケ属)

Pleurocybella porrigens (Pers.:Fr.) Sing.

- ・別名, スギゴケ, スギヒラタケモドキ, スギモタセスギバナ, など地域によって多数の呼び名がある.
- ・傘は無柄, ほぼ円形, へら形, 扇形, 直径 3~8cm, 短径 2~6cm, 天使が白い羽を広げたよう見えるため angel's wing mushroom と呼ばれる.
- ・秋にスギなどの針葉樹の倒木や切り株状に多数が重なり合って発生する. この仲間は日本ではこのスギヒラタケのみが知られている. しかし, このきのこの分布は広く, 北半球の温帯以北の地域 (日本, 樺太, 北アメリカ, ヨーロッパ) で発生が報告されている. 食用キノコで栽培しようという試みもなされているが, なかなか大量に発生させることができない.

(写真は新潟県内患者様提供)

表 1. スギヒラタケ料理・摂取法

- ・料理: みそ汁, 油炒め, 混ぜご飯, 大根おろし, おひたし, 辛し和え, 天ぷらなど
- ・加熱: 塩漬にして保存食として

加熱に抵抗性の成分が原因物質であることを示唆する

た事実が明らかになった. その発症の時系列をみると, 秋田県, 山形県, 新潟県北部・中部へと見事に南下していることが判った. これはスギヒラタケ生息・採取時期の南下と完全に一致していた. 今回の情報収集の結果 57 件の情報が寄せられたが, 52 例がこの一連の急性脳症と考えられた. 会員からの協力で, それらのうちの 32 症例の詳細な臨床情報をまとめることができた (表 3). すなわち, 32 症例はスギヒラタケ摂取に関連して発症した新しいタイプの脳症と位置付けられた. そこで, 発症地域の 9 透析施設の 524 例の透析患者に対してスギヒラタケ摂取について聞き取り調査を行い, 脳症発症とスギ

ヒラタケ摂取との関連性を統計学的に推計した (表 4).

また, それぞれの発症例の経過について, 可能な限り詳細な臨床情報を収集し, スギヒラタケ摂取から発症までの時間, 初発症状, 内服薬, 透析膜, 発症後の典型的な神経症状などの推移, 予後, 画像所見, ならびに十分な血液透析療法や血漿交換療法などが, 今回の急性脳症に対して有効か否かについても検討した.

2. 解析結果

57 件の情報提供を受けたうち, 52 例がこの一連の急性脳症と考えられたが, それらのうち 32 症例の臨床情報を得ることができた. 32 症例がスギヒラタケ関連の脳症と考えられたが, その平均年齢は 62.9 ± 10.5 (48~89) 歳であった¹⁻³⁾. 血液透析患者 24 名, 非透析の腎不全患者 (血清クレアチニン 1.5~8.0mg/dl) 8 名で, 腎不全の

表2. 日本腎臓学会ホームページ (平成16年10月23日掲載)

日本腎学会会員各位

平成16年10月22日

日頃、当学会の発展には、格別のご協力をいただき感謝申し上げます。

さて、本年9月以降新潟県の北部の地域におきまして血液透析患者ならびに非透析慢性腎不全患者において、下肢脱力、ふらつき、とともに不随運動が出現、数日後にミオクロヌス、重症痙攣、意識障害をきたす重篤な急性脳症が相次ぎ発症し、死亡例が発生しております。発症時の発熱などは殆どなく、髄液では細胞増加もなく蛋白が軽度増加を示すのみです。家族内発生もなく、感染症は否定的であります。その概要の一部は本日マスコミに報道された通りです。新潟県ならびに私どもの調査では、発症例すべてがこの季節にとれるキノコの一つであるスギヒラタケ(スギモタセ、スギワカイなどとも呼ばれている)を発症の数日から1~2週間前に摂取していたことが判明しました。

現在、新潟県内13例、山形県内3例、秋田県内3例が発症し、5症例が死亡しております。神経症状の発症から死亡までの経過が急速であり、今後新たな発症例が出るのが危惧されます。

原因の詳細については不明ですが、透析患者ならびに保存期の腎不全患者においては、スギヒラタケの摂取を避けるようご指導をお願いしたいと考えます。

なお、原因究明と予防治療対策のためにも、同様の発症例についての情報がありましたら最寄の保健所に連絡するとともに、私どもとしましても緊急に情報を集積し、予防治療対策を提言したいと考えますのでご協力をお願い致します。

当学会としての情報提供先として、とりあえず下記とさせていただきます。ファックス、電話、またはメールにてご連絡いただければ幸いです。

日本腎臓学会
理事長 下条 文武

表3. 詳細な臨床情報が得られた32症例の臨床像

性別	男性13:女性19		
年齢	62.9±10.5 (48~89)		
スギヒラタケ摂取	確認できた31例全員が摂取 (1例は摂取状況が確認できなかった)		
摂取後発症までの期間	9.1±7.3 (1~31)日		
腎機能	血液透析	24例	
	腎機能低下(非透析)	8例	
腎疾患	糸球体腎炎	14例	
	糖尿病性腎症	8例	
	腎硬化症	3例	
	多発性嚢胞腎	2例	
	不明	5例	
神経学的所見	意識障害	30例	93.8%
	痙攣	25	78.1
	ミオクロヌス	15	46.9
	構音障害	10	31.3
	運動失調	8	25.0
	麻痺	7	21.9
	感覚異常	2	6.3

表 4. 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 摂食者数	発症者数	発症率 (%)
S 病院 (A 県)	120	34	0	0.0
K 病院 (A 県)	60	26	2	7.7
K 医院 (B 県)	60	18	0	0.0
S 病院 (A 県)	42	25	0	0.0
T 病院 (A 県)	30	30	3	10.0
M 病院 (A 県)	57	38	1	2.6
N 病院 (A 県)	51	35	2	5.7
S 病院 (A 県)	50	36	1	2.8
H 病院 (C 県)	54	36	3	8.3
	524	278	12	4.3

スギヒラタケ摂取と発症との関連: Fisher's test, $P = 0.0006$

(日本腎臓学会集計)

原疾患は様々であった(表3)。明らかな家族内発症例はなかった。平成16年10月末における死亡症例は9例(致死率28.1%)であり、人工呼吸管理された重症患者は19例(59.4%)であった。すなわち、致死率の高い極めて深刻な疾患であることが判明した。なお、平成16年以前にも同様の急性脳症を発症した透析患者2名がいたとの情報を得たことは注目される。いずれも東北・北陸地方に住む60代の女性で、安定した透析治療中の症例であった。

一例目は平成15年9月、スギヒラタケを摂取した数日後にふらつきなどの症状が出現して入院し、数日後に回復した。平成16年にも9月にスギヒラタケを食べたところ、数日後に全身痙攣など以前よりも重篤な症状が出現し、入院治療中であった。二例目は平成9年10月にスギヒラタケを摂取し、翌日に神経症状出現、10日後に意識障害が悪化して死亡した。以上の2症例は、平成16年10月に集中発生した急性脳症とほぼ同様の経過であった。

一方、発症地域の9透析施設の協力で、計524名の維持透析患者のスギヒラタケ摂取状況を調査した結果、スギヒラタケを食べた患者は278名で、そのうち発症者は12名(4.3%)であった(表4)。スギヒラタケ摂取歴がない患者には、一

例も脳症発症者はなく、統計学的にスギヒラタケ摂取と脳症発症との関連性は有意であった($P = 0.0006$)。一方、発症患者のスギヒラタケ摂取量は極めて少量から鍋一杯のものまで幅があり、発症率との直接的関係は明らかではなかった。

以上、透析治療中を含む腎不全患者にみられたスギヒラタケ脳症の臨床経過をまとめると、次の如くである。すなわち、スギヒラタケ摂取後数日(1~31日後、平均 9.1 ± 7.3 日)で、下肢の脱力・運動失調、構語障害などの症状につづき、振戦様の不随運動もしくはミオクローヌス様の神経症状が出現する(表3)。軽症例では無治療で軽快するが、重症例ではその後急速に全身痙攣へと進行する。血液、生化学所見では、特異的な所見は無く、髄液所見では軽度の蛋白増加を認めるのみであった。透析症例に見られるアルミニウム脳症や、薬剤起因性脳症を示唆する病歴や所見は見出せなかった。

脳CTやMRIでは特徴的な所見は認められず、重症例・死亡例では末期に脳浮腫像を認めるのみであった。

透析治療との関係では、特定の透析膜、内服薬との関連性は見いだせなかった。脳症発症後、多くは抗痙攣薬などが使われ、神経症状は消失・軽快するが、重積発作から死亡する症例もあつ

た¹⁾。

重症例には効果的な治療法はなく、頻回の血液透析や血漿交換療法が行われたが、その有効性が明らかにされた例はなかった。

3. 考察

わが国で、このような透析患者あるいは腎不全患者に急性脳症が集中発生したことについては、過去に全く報告がない。平成16年秋東北・北陸地方の腎不全患者に集中発生した急性脳症を、スギヒラタケ・キノコ中毒として位置づけた場合、透析患者とともに透析治療を受けていない8例の腎不全患者にスギヒラタケ脳症の発症をみており、腎機能障害と本症の発症の関連性が高いことが注目された(図2)。すなわち、腎機能が正常の場合には代謝分解される起因物質が腎機能低下者では体内に蓄積して脳症を引き起こすと考えられる。キノコ中毒としては、全く消化器症状を呈さないこと、スギヒラタケ摂取後平均9.1日してから発症することなど、極めて特異的である。このような経過をとるキノコ中毒は、調べ得た範囲ではこれまで全く報告がない⁴⁾。

行政ならびに報道関係等によってスギヒラタケ摂取を控えるようにとの呼びかけが功を奏し、平成16年10月23日以後、平成17年の秋現在まで新しい発症例の報告は無い。この事実からもスギヒラタケ摂取によって起こった急性脳症であることは裏付けられる。

スギヒラタケ脳症が腎不全患者のみに発症したという点は注目されるが、尿毒症性脳症とは明らかに異なる病態である。透析患者に起こる特異な脳症としては、イギリスの透析患者にアルミニウム脳症が集中発生したことが知られているのみである⁵⁾。また、ブラジルにおいて腎不全患者が“star fruit”を摂取して脳神経症状が起こったことが報告されているが⁶⁾、本症とは神経症状が異なる。

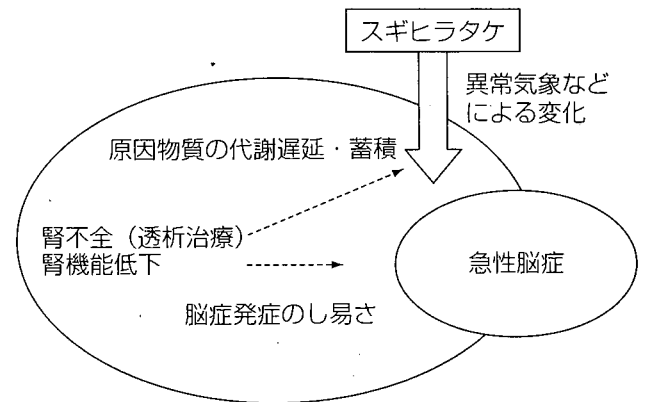


図2. 腎機能低下とスギヒラタケ脳症発症の関係

スギヒラタケは古くから食用されていたが、なぜ、平成16年度にはじめて脳症の原因として明らかになったのかは不明である。平成16年度は、スギヒラタケが例年より豊作であり、生育が良くスギ以外の針葉樹にも繁殖していたことなどが注目される。急性脳症発症のメカニズム解明については、スギヒラタケ投与動物実験が試みられている。新潟大学腎研究施設の河内裕らは、スギヒラタケの経口投与によってマウスが中枢神経症状を呈することを明らかにした。しかも、6分の5腎摘出による腎不全モデルでは、その致死量が約半分であることから、少なくとも、腎不全状態がスギヒラタケに含まれる原因物質に対する感受性を高めている事実を示している。しかし、スギヒラタケに含まれる脳症原因物質の同定には、今後の研究結果を待つ必要がある。

まとめ

平成16年9月～10月にかけて、主に新潟、秋田、山形県などの本州日本海側の東北・北陸地方に集中発生した急性脳症は、腎機能障害を有する症例に特異的に起こり、スギヒラタケ摂取が原因と考えられる。スギヒラタケを摂取した透析患者の4%程度に発症し、致死率は約30%であった。

スギヒラタケ脳症は腎不全に伴う尿毒症性脳

症とは明らかに異なる病態であり，キノコ中毒としても前例をみない新しいタイプの急性脳症として位置づけるべきであろう。

スギヒラタケのどの成分が直接の原因なのかは現在不明であるが，透析患者ならびに非透析であっても腎不全患者においてはスギヒラタケ摂取を禁止しなければならない。

謝辞：本稿で報告した内容は，貴重な情報提供いただいた日本腎臓学会の協力の賜物であることを記して謝意を表す。

文 献

- 1) Gejyo F, et al: A novel type of encephalopathy associated with mushroom Sughiratake ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 68: 188-192, 2005.
- 2) 成田一衛, 下条文武: スギヒラタケ関連脳症の臨床像. *臨床透析* 21: 492-494, 2005.
- 3) 成田一衛, 下条文武: 特別報告: 腎不全患者に多発したスギヒラタケ脳症の臨床像. *腎と透析* (別冊HDF療法'05) 59: 12-14, 2005.
- 4) Unluoglu I, Tayfur M: Mushroom poisoning: an analysis of the data between 1996 and 2000. *Eur J Emerg Med* 10: 23-26, 2003.
- 5) Alfrey AC, et al: The dialysis encephalopathy syndrome—possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 294: 184-188, 1976.
- 6) Neto MM, et al: Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 120-125, 2003.

1) Gejyo F, et al: A novel type of encephalopathy associated