

透析患者にみられた急性脳症の病態 － 自験 4 例における検討 －

小出隆司、石黒英明、山岸 剛*、忠地一輝**
秋田赤十字病院 神経内科、同 内科*、公立横手病院 泌尿器科**

Acute encephalopathy in patients on maintenance dialysis － Study of four cases －

Takashi Koide, Hideaki Ishiguro, Tsuyoshi Yamagishi *, Kazuki Tadachi **
Department of Neurology, Internal Medicine *, Akita Red Cross Hospital,
Department of Urology, Yokote Municipal Hospital **

<はじめに>

2004年9～10月にかけて秋田県、山形県、新潟県などで原因不明の脳症が多発している (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/10/tp1022-1.html>)。これらの脳症の患者の背景として、ほとんどの患者が血液透析を受けており、野生のキノコ的一种であるスギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*) の摂食歴があることが指摘されている。これまでこのような脳症は報告されておらず、地域住民の不安や医療現場の混乱を招いている。この疾患の臨床像を明らかにするためわれわれは自験4例の経過からその病態について検討した。

症例 1

患者：58歳、女性

既往歴：糖尿病性トリオパチーあり2000年8月より透析導入し週3回継続中

現病歴：

2004年9月8日と10日にスギヒラタケを買って主に味噌汁の具として食べた。9月24日になり下肢がふるえて立てなくなり26日頭部CT施行したが局所病変なし。27日意識清明で麻痺などの局所症状は認めないが、立位をとると両側下肢に激しい不随意運動が出現し保持できず。28日数分の全身痙攣の後四肢の自発運動はみられるものの意思疎通不可能になり入院。

入院時現症：

血圧 202/91mmHg 脈拍 87/分 体温 36.8℃ 意識レベル Japan coma scale III-100

入院後経過：

入院後右半身から全身におよぶ痙攣頻発、フェニトイン・フェノバルビタール併用したがコントロールつかず10月1日挿管、人工呼吸器管理の上ミダゾラム持続点滴開始し痙攣は沈静化。その後CHDF継続(9月28日～10月25日、27日～11月1日、以降週3回)しつつ肺炎など合併症に対し適宜抗生剤使用。10月7日ミダゾラム中止しその後痙攣はなかったが意

識回復せず四肢の自発運動も全くみられない状態が続いた。自発呼吸は安定しており17日抜管。11月4日より自発言語がみられるようになり、四肢の自発運動も回復、経口摂取可能になっている。頭部CT（図1）では10月1日両側後頭～側頭～頭頂葉に9月26日にはなかった低吸収域が出現、7日にはさらに両側小脳半球にも低吸収域を認めた。21日には低吸収域やや淡くなったが左側頭葉の病変はやや広がっていた。全身状態が安定した11月2日に行った頭部MRI（図2）では両側後頭～頭頂葉皮質および白質にT2および拡散強調画像にて高信号を呈する病変を認め、同病変はT1強調画像で皮質に高信号を呈し、ガドリニウム造影効果のみられた。ガドリニウム造影では両側小脳半球にも病変を認めた。脳波（図3）は10月5日左半球優位に棘波様の所見（矢印）を認め、また一部に棘徐波結合ともとれる所見（矢頭）あり。11月4日には棘波様の所見はなく8 Hz程度の α 波が認められた。髄液は9月28日細胞数2/3 μ l、蛋白39mg/dl、糖104mg/dlで正常であったが10月26日細胞数5/3 μ l、蛋白73mg/dl、糖72mg/dlとなり蛋白上昇がみられた。

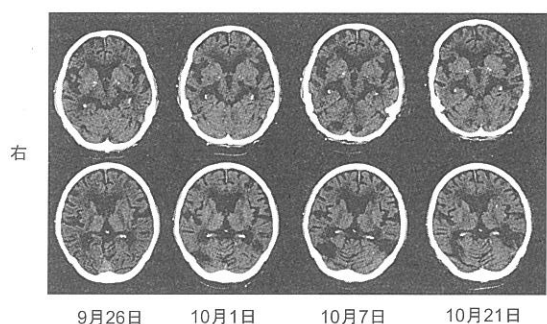


図1. 症例1 頭部CT

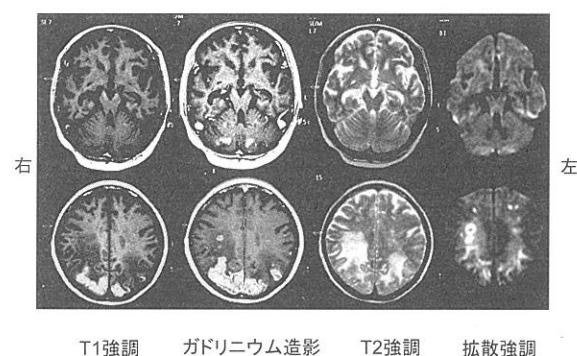


図2. 症例1 頭部MRI

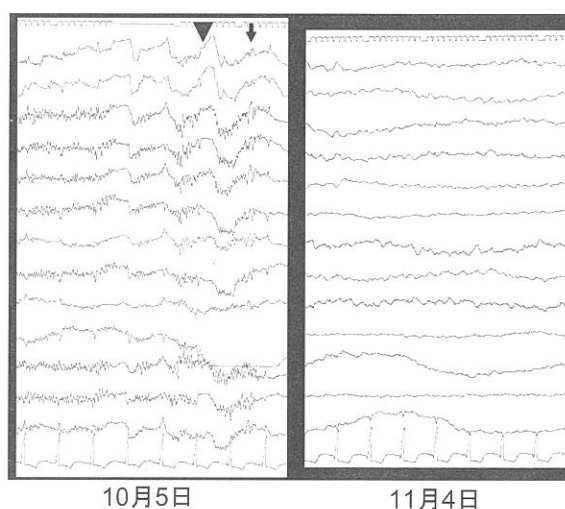


図3. 症例1 脳波

症例2

患者：50歳、男性

既往歴：慢性腎炎にて2004年7月より透析導入し週3回継続中であった。

現病歴：

9月中旬より10月3日までほぼ連日自生しているスギヒラタケを食べた。4日朝自宅でめまいあり転倒、動けなくなっているところを家人が発見し救急車にて搬送、入院。

入院時現症：

血圧194/105mmHg 脈拍93/分 体温34.7℃ 意識レベル Japan coma scale I-2～3、失禁あり不穏、右半身にミオクローヌス様の不随意運動を認めた。

入院後経過：

入院後羽ばたき振戦様の不随意運動持続、10月6日朝全身痙攣ありジアゼパム、フェノバルビタール使用し間もなく軽快。透析は週3回そのまま継続。7日よりフェニトイン内服開始、不随意運動は改善。その後は痙攣発作みられず24日退院、11月4日よりフェニトイン中止。頭部CTでは異常は指摘できなかったが、21日のMRIでは左頭頂皮質下にT2および拡散強調、FLAIR画像にて高信号を呈する病変を認めた(図4矢印)。脳波(図5)は10月5日全般的に徐波化を認めたが11月11日の脳波は異常なし。髄液は10月5日細胞数3/3 μ l、蛋白59mg/dl、糖72mg/dlで蛋白の軽度上昇がみられた。

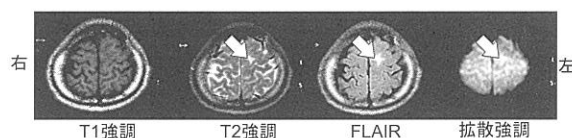


図4. 症例2 頭部MRI

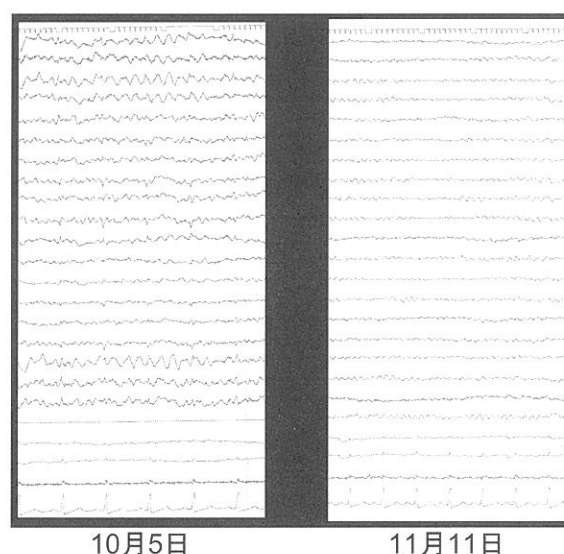


図5. 症例2 脳波

症例3

患者：64歳、男性

既往歴：

原疾患不明の慢性腎不全あり1997年より透析導入し継続中であった。2000年9月転落による頭蓋骨骨折、脳挫傷、髄液漏にて脳外科入院歴あり。

現病歴：

発症前のきのこ摂食は本人、家人とも確認できず(ただし自宅に保存されたスギヒラタケあり)。2004年9月26日温泉から帰宅後午後3時頃から頭痛、構音障害あり当院救外受診。軽度の右片麻痺が疑われ当科入院。

入院時現症：

血圧194/131mmHg 脈拍100/分 体温37.2℃ 意識レベル Japan coma scale I-2～3

入院後経過：

9月27日朝全身痙攣ありその後Japan coma scale III-200～300の状態。CHDF 連日（9月27日～10月5日、以降は通常の透析週3回）行いつつフェニトイン開始。10月6日より自発語みられるようになり9日には四肢とも自発運動あり、12日には経口摂取可能。その後は不穏状態強く意味不明の発言を繰り返していたが、不穏・徘徊はやや軽減し14日退院。頭部CT（図6）では9月26日、27日には著変みられなかったが、10月5日には左側頭～頭頂葉および右頭頂葉に低吸収域が出現した。脳波（図7）は全般的に徐波化を認めた。9月29日の髄液は細胞数1/3 μ l、蛋白44mg/dl、糖56mg/dlであった。

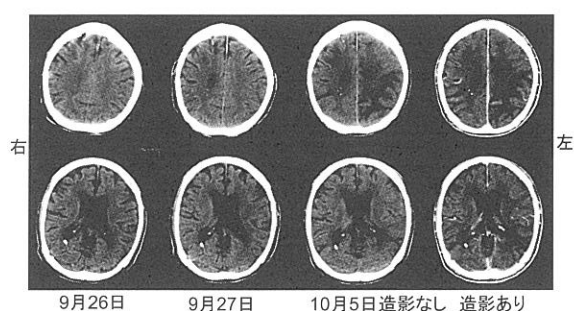


図6. 症例3 CT

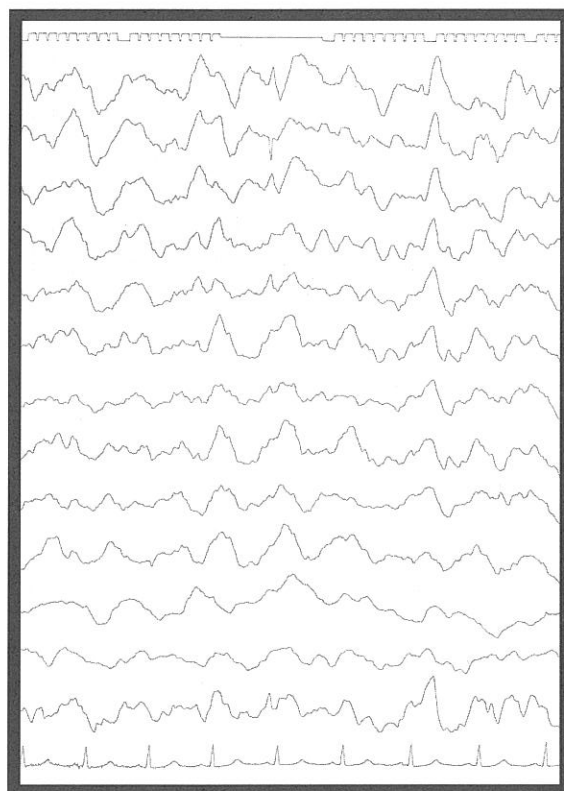


図7. 症例3 脳波

症例4

患者：66歳、男性

既往歴：1988年糖尿病と診断、2003年10月より透析開始され週3回継続中。

現病歴：

2004年9月14日、15日、19日にスギヒラタケを食べた。21日全身倦怠感、下肢脱力あり。

22日受診時立位とれず後頸部痛、嘔気あり入院。

入院時現症：

158/81mmHg 脈拍88/分 体温36.5℃ 意識レベル Japan coma scale I-2～3、構音障害、上肢振戦あり。

入院後経過：

入院後エダラボン、オザグレルナトリウム使用。23日午後2時30分頃2－3分の全身痙攣ありジアゼパム使用、その後夜間不穏もありフルニトラゼパム使用。収縮期血圧200mmHg以上のことが多くなり塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼムも使用。その後まず不随意運動が次第に改善、27日頃から不穏・意識障害も改善、現在は退院し従来どおり透析継続中。頭部MRI（図8矢印）では9月24日右側脳室前方にごく小さなガドリニウム造影病変あり、FLAIR でわずかに高信号を呈しているが10月7日には消失。また左視床には9月24日にはみられなかったガドリニウム造影病変（矢頭）が10月7日出現していた。脳波は回復後に施行されたが特に異常なく、髄液検査は行われていない。

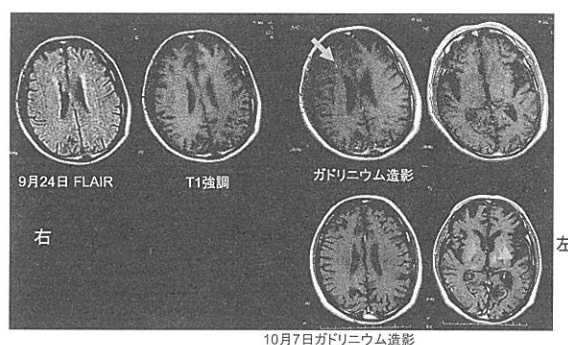


図8. 症例4 MRI

<考察>

今回われわれが経験した4症例の臨床像について、以下の共通点が指摘される。

1. 全員が慢性腎不全のため透析中
2. スギヒラタケは3人が摂取、残りの1人（症例3）も摂取の可能性あり。摂取から発症まで1～2週間の潜伏期間があるかもしれない。摂取量と重症度は必ずしも一致しない
3. 初発症状として下肢脱力、歩行障害を訴えることが多い
4. 羽ばたき振戦やミオクローヌス様の不随意運動が意識障害とともにみられることが多い
5. 意識障害の出現にやや遅れて全身痙攣が出現し、重症例では痙攣重積状態となる
6. 画像上病変は皮質～皮質下、白質、視床、小脳など様々ではあるが、CTで低吸収域を、MRI T2および拡散強調画像で高信号を呈しガドリニウム造影にて増強されることがある。
7. 脳波は徐波を呈することが多い
8. 髄液蛋白が上昇することがある
9. 重症例も含めある程度回復可能であった

本脳症の病態について検討することを目的にわれわれが82名の透析患者に対して行ったアンケート調査では昨年スギヒラタケを摂取した52名のうちふるえやふらつきなどの症状を自覚したのは2名のみであった。さらに症例1については同施設で透析を受けている他の複数の患者も同じスギヒラタケを摂取していることや、今回提示した症例中摂取量が最も多かったと思われる症例2の症状が比較的軽症であったことなども合わせると、単純にスギヒラタケに含まれる用量依

存性の中毒物質が透析で除去されないために脳症が起こるとは考えにくい。スギヒラタケに含まれる糖結合性蛋白質であるレクチンは、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) と反応することが明らかにされている¹⁾。GalNAc はヒト神経細胞や脳に豊富に存在するガングリオシドの構成成分である。透析患者ではスギヒラタケに含まれるレクチンが除去されずに脳に存在するガングリオシドと結合し、免疫系が活性化されることにより神経細胞が傷害される可能性も考えられる。この仮説と類似した病態として、末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群の一部において先行感染した病原体が神経組織との間に共通構造を有するガングリオシド様糖鎖抗原を持っており、潜伏期間を経て免疫反応が成立し抗体が産生された後に発症することが報告されている²⁾。この場合先行感染が存在しても全ての患者が発症することはない^{3,4)}、抗原刺激を受けた際それに対する抗体産生反応の有無が発症・非発症を分ける要因であると推測されている。スギヒラタケ脳症においてもレクチンによって修飾された脳内糖鎖抗原に対する抗体産生反応を起こした患者のみが症状を呈しているのかもしれない。

腎不全とスギヒラタケ摂食を背景とする脳症はこれまで海外も含め全く報告がない。ごく最近、山形県で発生した症例の報告^{5,6)}があった。この報告では昨年以前にも同様の症例が存在した (<http://www.asyura.com/0406/health9/msg/272.html>) ことが指摘されており、今後も積極的に過去の類似症例を探索することが望まれる。またこの報告では画像上病変が被殻および淡蒼球に認められメタノール^{7,8)}、マンガン^{9,10)}、3-ニトロプロピオン酸^{11,12)} などの中毒に類似した病変であることを指摘しているが、われわれの経験した症例は病変分布が異なり、側頭・頭頂・後頭葉皮質～皮質下および白質、視床などのいわゆる reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) にみられる変化¹³⁾ と類似している。今回提示した症例がいずれも発症時や神経症状増悪時に収縮期血圧200mmHg前後の高血圧を呈している点も RPLS と共通した病態の可能性を示し、これらの病変が RPLS のように可逆性のものかどうかさらに検討を要する。また RPLS の病態として剖検所見などから血管内皮細胞障害を重視する見解がある^{14,15)} が、スギヒラタケ脳症においても血管内皮細胞障害が存在するかどうかは最終的には剖検例での検討が必要であろう。腎障害不全モデル動物にスギヒラタケ抽出物を投与し死亡が観察された実験も報告されており (<http://www.takasaki-u.ac.jp/eguchi/>)、免疫的要因や血管内皮障害以外の可能性も含め今後も本疾患の原因解明に向けて様々な取り組みが期待される。

文 献

- 1) Furukawa K, Ying R, Nakajima T, Matsuki T: Hemagglutinins in fungus extracts and their blood group specificity. *Exp Clin Immunogenet* 12: 223-31, 1995
- 2) 古賀道明, 結城伸泰: 髄性疾患 Guillain-Barré 症候群の病態評価. *Annual Review 神経*2002: 224-233, 2002
- 3) 小出隆司, 山崎元義, 大西洋司他: 東南アジア旅行後に発症し、*Campylobacter jejuni* (PEN 5 型) が分離された Guillain-Barré 症候群の一例. *臨床神経*37: 41-43, 1997

-
- 4) 渡辺春江、新藤和雅、中村由紀他：キャンピロバクター腸炎後に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例 非発症例との血清抗グングリオシド抗体価の比較. 臨床神経41: 625-627、2001
 - 5) 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. 脳神経56: 999-1007、2004
 - 6) 黒川克朗、佐藤裕康、中嶋凱夫他：スギヒラタケ摂食後に発症した脳症の 2 例：脳画像の経時的変化および脳波所見. 臨床神経45: 111-116、2005
 - 7) Çomoğlu S, Özen B, Özbakir S: Methanol intoxication with bilateral basal ganglia infarct. Australas Radiol 45: 357-8, 2001
 - 8) Server A, Hovda KE, Nakstad PH, et al: Conventional and diffusion-weighted MRI in the evaluation of methanol poisoning. Acta Radiol 44: 691-5, 2003
 - 9) McKinney AM, Filice RW, Teksam M, et al: Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. Neuroradiology 46: 291-5, 2004
 - 10) Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, et al: MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. Neurology 45: 1199-204, 1995
 - 11) He F, Zhang S, Qian F, Zhang C: Delayed dystonia with striatal CT lucencies induced by a mycotoxin (3-nitropropionic acid). Neurology 45: 2178-83, 1995
 - 12) Ming L: Moldy sugarcane poisoning—a case report with a brief review. J Toxicol Clin Toxicol 33: 363-7, 1995
 - 13) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 22: 494-500, 1996.
 - 14) 小出隆司、山田光則、高橋 均：血液学的緊急病態 免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス）による脳症. 血液フロンティア14: 577-581、2004
 - 15) 千葉厚郎： Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Annual Review 神経2002: 158-165、2002