

国臨協新潟地区会会報

2010年10月発行

第60号

発行者:菅 孝

編集委員:南雲伸夫 古江裕志
千葉雅裕



第30回国臨協関信支部新潟地区会 定期総会・研修会のお知らせ

日時:平成21年11月6日14:00~

会場:研修会・定期総会 NHOさいがた病院 講堂

13:30 受付開始(講堂入口にて)

14:00 研修会

講演①「悪玉か、善玉か」

講師 NHOさいがた病院 臨床研究部長 山田 光則 先生

(15:00~15:05 休憩)

講演②「臨床検査部門の今後と課題」

講師 関東信越ブロック事務所 臨床検査専門職 永井 正樹 先生

(16:05~16:10 休憩)

16:10 国臨協関信支部新潟地区会定期総会

16:55 定期総会終了後懇親会会場へ移動(送迎バスで約10分)

17:10 懇親会 会場:鶴の浜温泉 高台の宿 三景 (病院より送迎バスが出ます)

上越市大潟区九戸浜254 TEL:025-534-2721

会費:6000円

19:10 懇親会 閉会 送迎バスで直江津駅へ(約40分)

第64回国立病院総合医学会が 11月26・27日に福岡で開催されます 発表される方々のポスターを掲載させていただきました

新潟病院
柳田光利 主任

当院の新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)検出状況と ヒト-ヒト感染が疑われたオセルタミビル耐性株(H275Y)について

P1-11-2



○柳田光利¹, 渡部弘美¹, 柳子葉佳剛¹, 木下 悟², 高橋勇弥², 飯田知子², 藤中秀彦², 藤田 基², 富沢修一², 小澤哲夫³, 中島 哲⁴
 独立行政法人 国立病院機構 新潟病院 臨床検査科¹, 同小児科², 同内科³
 独立行政法人 国立病院機構 水戸医療センター 臨床検査科⁴

【はじめに】

オセルタミビル耐性新型インフルエンザはNA遺伝子変異により275番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシンに置換したウイルスである(以下H275Y株)。当院では、A/H1N1pdm流行に際して、ロシュ・ダイアグノスティクス社製試薬「Real Time ready Swine Inf A/H1N1 Detection Set」及び「Real Time ready RNA Virus Master」を用いたリアルタイムPCR法による新型インフルエンザ診断法(以下PCR法)を導入し、同一患者に対しインフルエンザ抗原迅速診断キット「クイックナビ™-Flu」(デンカ生研)(以下抗原法)とともに測定することにより、A/H1N1pdm検出状況を調査し、早期診断および感染拡大防止対策を行った。また、その過程でH275Y株(国立感染症研究所にて精査)が同室の入院患者間でヒト-ヒト感染した可能性の高い症例を経験した。

【対象・方法】

対象は、2009年7月～2010年5月にインフルエンザ様症状で当院を受診した患者で、PCR法による新型インフルエンザ検査の実施に同意が得られた患者386名を対象とした。綿棒により鼻腔検体(抗原法用)と咽頭検体(PCR法用)をそれぞれ採取し、抗原法とPCR法による検査を実施した。PCR法の試薬は、A型インフルエンザウイルス(図1)に共通なM2遺伝子を増幅するプライマーと、新型に特異的なH1遺伝子を増幅するプライマーを含み、1回のアッセイでA型インフルエンザウイルスの検出と新型か季節性の鑑別が可能である。M2とH1ともに陽性の場合を新型インフルエンザ、M2陽性、H1陰性の場合を季節性A型インフルエンザと判定した。

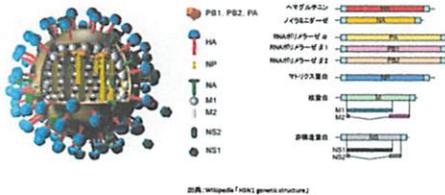


図1: A型インフルエンザウイルスの構造

【当院のインフルエンザ検出状況と結果】

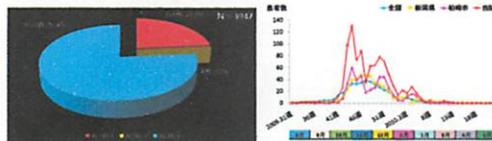


図2: 抗原法の件数と陽性率

図3: インフルエンザ患者数の推移

2009年7月～2010年5月の抗原法の件数は3,947件で、A型は928件(23.5%)、B型は4件(0.1%)であった。(図2)

当院のインフルエンザ患者数は第44週に拍子市の定点(60.40)と同様に最大値(131)を示し、その後も当地と類似した推移を示した。全国および新潟県と比較すると、感染のピークが早期であり、その後一旦減少したが再度上昇し、二峰性を示した。(図3)

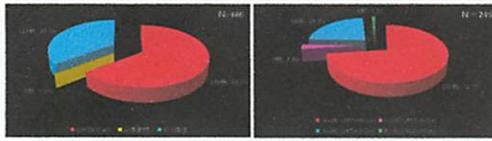


図4: PCR法の陽性率

図5: A/H1N1pdm陽性患者における抗原法の結果

PCR法を実施した386例中、A/H1N1pdmは249例(64.5%)で、季節性A型は認められなかった。(図4)

そのうち、抗原法陽性は188例(75.5%)であり、抗原法陰性は61例(24.5%)であった。なお、H1の理論上の検出感度はM2の約3倍高感度であるため、M2(+)(-)はA/H1N1pdmと判定した。(図5)

【H275Y株ヒト-ヒト感染疑い例】

症例1: 4歳、女児。急性脳症後遺症。2009年10月9日より38～39℃の発熱。10月10日に抗原法A型陽性であったため、オセルタミビルの投与を開始した。10月12日にSPO₂が88～92%の低下が認められたため、O₂投与を開始した。10月13日にPCR法を実施した結果、M2(+)(H1(+))のA/H1N1pdm陽性であった。(後日H275Y株と判明)10月16日に解熱したが、発熱期間は8日間と長かった。10月19日に抗原法およびPCR法は陰性となった。(図6)

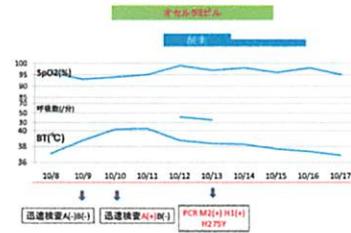


図6: 症例1

症例2: 6歳、男児。全前脳症。症例1と同室患者であった。症例1の発症を受けて、2009年10月9日に別室に隔離し、10月10日よりオセルタミビル予防投与(治療量)を開始した。しかし、10月13日より40℃の発熱と呼吸促拍(呼吸数80回/分)が認められ、SPO₂は88%に低下した。抗原法A型陽性。PCR法M2(+)(H1(+))のA/H1N1pdm陽性であった。(後日H275Y株と判明)10月14日ザナミビルに変更し、翌日解熱し改善傾向が認められたが、10月17日に再度40.4℃に上昇し、重症肺炎を合併した。10月19日に抗真菌薬をABPC/SBTからMEPMIに変更した。10月23日に解熱し、抗原法およびPCR法も陰性となった。(図7)

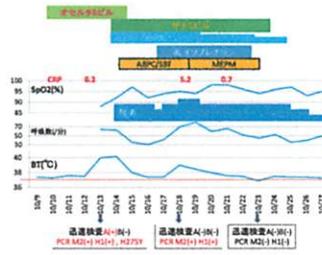


図7: 症例2

【考察】

国立感染症情報センターの報告によると、今回の流行はほとんどがA/H1N1pdmであり、国内において季節性インフルエンザは散発的にしか検出されていない。当院の結果もPCR法陽性249例すべてがA/H1N1pdmであり、それを裏づけるものであった。

H275Y株の検出状況は、2010年5月7日現在、総解析数6,089例中69例(出現率1.13%)である。今回のエピソードは当地では流行の初期段階であり、周囲でオセルタミビルの使用は少ないものと考えられる。そのため症例1のウイルスは、すでに存在していた耐性ウイルスの感染か、あるいは投与後の薬剤選択圧による耐性獲得の可能性が推測された。症例2においては、症例1の発熱時に同室であり患者間の伝播が強く疑われ、病原微生物検出情報:IASRの報告によると、ヒト-ヒト感染が疑われた国内初の事例と考えた。

また、9月のIASR報告より、H275Y株は1月に承認適応されたベラミビルにすべて耐性との報告があった。これを受け、当院の2例について確認した結果、耐性株と判明した。(ザナミビルはともに感受性)わが国はオセルタミビル世界最大の使用国(全生産量の70%以上)であり、H275Y株の発生状況や感染拡大の把握は、公衆衛生上極めて重要である。今後のウイルスの変化に注意した監視が必要であるとともに、ヒト-ヒト感染も視野に入れた院内感染対策が重要と考えた。

柳田主任からのコメント



2009年4月、メキシコに端を発したA/H1N1pdm流行に際し、当院では、院長先生指揮のもと「重心・筋ジスを中心としたcompromised hostの患者から一人の死亡者を出さない」をスローガンに様々な対策を講じました。その一環としてリアルタイムPCR法を導入し、A/H1N1pdmの早期診断および感染対策を行いました。

私はその担当を任せられ、2009/2010シーズンのまとめた結果を日本臨床検査医学会(臨床病理、報告済)、国立病院総合医学会、日本臨床微生物学会の各学会に報告する予定です。

このポスターは、第64回国立病院総合医学会発表予定のもので、内容にも記載しましたが、ヒト-ヒト感染が疑われたオセルタミビル耐性株(H275Y)の国内初の事例(IASRより)を中心に報告いたします。各施設において、2010/2011シーズンのインフルエンザ対策の一助となれば幸いです。

ALS患者と長期臥床患者での亜鉛測定値の比較 -ALS患者ではなぜ褥瘡形成が生じにくいのか-

独立行政法人国立病院機構 さいがた病院 臨床検査科 *同検査科長

○長澤 大輔 千葉 雅裕 大木 剛平 大島 陽子 若間 裕子 中村 宏紀 菅 孝 *山田 光則

目的

栄養アセスメント項目は定期的に評価することによって患者の栄養状態を早期に把握することが可能であり、栄養アセスメント項目の低下によって、創傷治療の遅延、褥瘡の形成などが生じるが、ALS患者では経験的に褥瘡が形成されにくいことが知られている。

今回ALS患者と長期臥床患者の比較検討において若干の知見が得られたので報告する。

方法

2008年5月～2010年4月の間に、ALB・プレアルブミン(以下TTR)・レチノール結合蛋白(以下RBP)・亜鉛(以下Zn)・総リンパ球数(以下TLC)の栄養アセスメント項目が定期的に測定された、神経難病病棟入院患者204名(男性92名 女性111名)内ALS患者5名(男性1名 女性4名)です。

褥瘡の有無は、当院褥瘡対策委員会への報告の有無・カルテへの記載の有無より判断しました。

栄養アセスメント項目測定値

	ALB(g/d)	TTR(mg/d)	RBP(mg/d)	Zn(μg/d)	TLC(/μl)
ALS患者	3.76±0.95	23.25±10.74	3.30±1.84	59.4±1.30	1381±182.0
長期臥床患者 (褥瘡形成無)	3.76±0.50	21.73±8.82	3.69±1.17	65.60±13.98	1806.7±694.3
長期臥床患者 (褥瘡治療有)	3.71±0.60	21.91±7.24	3.34±1.28	61.03±13.88	1460±404.73
長期臥床患者 (褥瘡形成時)	3.4	14	2.1	61.1	1266

表1 ALS患者と長期臥床患者での栄養アセスメント項目測定値比較

褥瘡を認めない群・褥瘡を認め治療を行った群・褥瘡形成時の群との比較では一部の差を降下、褥瘡形成時の群において全ての項目で低値を示していました。

ALS患者群と褥瘡を認めない群・褥瘡を認め治療を行った群を比較すると、亜鉛は褥瘡形成時の群と同様に低値を示していましたが、TLCは比較群の中で最も高値を示していました。(表1)

TLC測定値

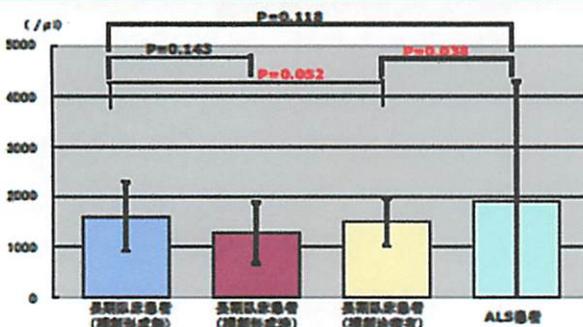


図1 TLC測定値でのT検定

TLC測定値でのT検定では、ALS患者群と褥瘡を認め治療を行った群において、ALS患者群が優位に高値を示し、ALS患者群と褥瘡を認めない群において、優位差は認められませんでした。(図1)

亜鉛測定値

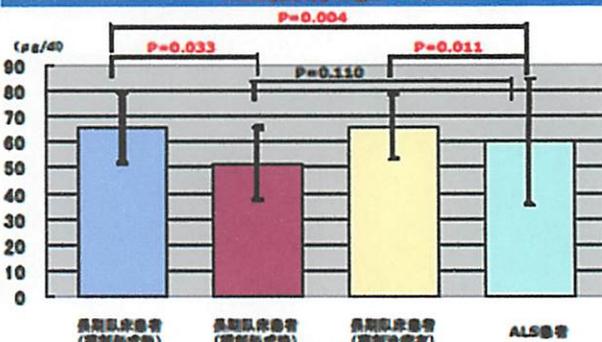


図2 TLC測定値でのT検定

亜鉛測定値のT検定では、褥瘡形成時の群と褥瘡を認めない群において、一部を除き褥瘡形成時の群が優位に低下していました。また、ALS患者群と褥瘡を認めない群において、ALS患者群が優位に低下しており、ALS患者群と褥瘡を認め治療を行った群においても、ALS患者群が優位に低下していました。(図2)

結果

- 1.長期臥床患者での褥瘡発生時の亜鉛は、褥瘡発生が見られない長期臥床患者と比較して一部を除き優位に低下していた。(P=0.033)
- 2.ALS患者と長期臥床患者(褥瘡治療有)の比較では、ALS患者において亜鉛は優位に低下(p=0.011)し、TLCは優位に高値を示した。(p=0.038)
- 3.ALS患者と長期臥床患者(褥瘡形成無)の比較では、ALS患者において亜鉛は優位に低下していた。(p=0.004)

考察

- 1.ALS患者は長期臥床患者と同一栄養摂取状態であっても筋肉が動かない為に代謝が長期臥床患者と比較して低いと考えられ、亜鉛以外の栄養アセスメント項目が低値になりやすいと推察される。
- 2.亜鉛は筋肉に多く貯蔵されており、ALS患者は筋肉が脂肪組織に置き換わることにより、筋肉等に貯蔵される必要亜鉛量が低下し、吸収される亜鉛量が低下することで血清中の亜鉛が低下したと推察される。
- 3.亜鉛欠乏症状が現れる閾値は性別・年齢による差が大きい¹⁾と考えられており、ALS患者は亜鉛が任値であっても褥瘡の形成が生じないのは、その閾値が健常人と比較して低下しているのではないかと推察される。

まとめ

ALS患者は血清中の亜鉛が健常人よりも低下しており、栄養管理は亜鉛以外のアセスメント項目を指標として管理する必要があると考えられる。

また、ALS患者は亜鉛欠乏症状が表れる閾値が低下しているのではないかと考えられるので、尿中排泄量や体内動態を今後の検討課題としたい。

参考文献

- 1) Christen JJ, Lönnerdal BP, Kennel EB. Suggested lower cutoffs certain zinc concentrations for assessing zinc deficiency status of the general United States population. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 100-104.
- 2) 長澤大輔, 大田口次郎, 上岡大輔, 岡山真平, 若村真広. 長澤大輔院長の血中亜鉛測定値. *Blended Res Technol Commun*. 16: 11-16, 2014.
- 3) Kubota N, Kawasumi H, Akashi M, Kimura H, Kiyama M, Takami S, Yamashita D. Differences in the General Population Japanese Examination Quarterly-wide Health Examination. *Home Health Economics* 2008 (投稿中)

神経疾患患者に対する 終夜睡眠ポリグラフィ検査の有用性



NHOさいがた病院 臨床検査科 *同検査科長

○大木翔平、千葉雅裕、長澤大輔、大島陽子、岩間裕子、五十嵐善男、中村宏紀、菅孝、山田光則*

目的・対象

当院では睡眠時無呼吸症候群の診断の為に、終夜睡眠ポリグラフィ検査(以下、PSG検査)を実施している。また、神経疾患患者において睡眠障害は高率に合併するという報告がある。

今回、我々は当院で2009年1月から2010年3月までにPSG検査を実施した63症例を検索し、そのうち睡眠時無呼吸症候群(SAS)を疑われた神経疾患患者10例(パーキンソン病6例、多系統変性症1例、統合失調症1例、筋萎縮性側索硬化症1例、アルツハイマー病1例)とその他の睡眠時無呼吸症候群(SAS)疑い患者53例との睡眠障害の検討を行ったので報告する。

方法

神経疾患患者10例とその他53例の総睡眠時間(TST)、Sleep Latency、睡眠効率、睡眠ステージ分類のそれぞれの平均値を基に有意差検定($p < 0.05$)を用いて有意差による比較検討を行った。

結果

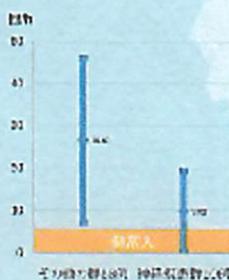
総睡眠時間(TST)、Sleep Latency、REM Latency、睡眠効率では有意差は認めない($p > 0.1$)ものの、睡眠ステージ別では深睡眠期であるStage 3、4で神経疾患群が有意に短縮していた。また、REM期も神経疾患群において有意に短縮していた。(表1)

	TST(h)	Sleep Latency (min)	REM Latency (min)	睡眠ステージ							AHI
				1	2	3	4	5	6	7	
神経疾患群(10例)	361.7	56.8	143.5	91.2	24.92	25.63	2.73	7.55	2.13	1.58	21.2
その他(53例)	362.53	31.21	143.69	71.46	22.14	42.82	7.23	2.55	6.73	11.49	28.17

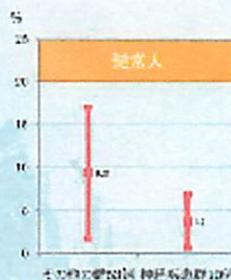
*表1: 神経疾患群とその他の群との間に有意差は認められなかった。

TST	総睡眠時間。
Sleep Latency	睡眠潜伏期。消灯から入眠するまでの時間。
REM Latency	REM期に到達するまでの時間。通常150分前後。
睡眠効率	総睡眠時間が総検査時間の何%であるかを表す。
睡眠ステージ	睡眠の各状態。
I	浅い睡眠状態。
II	浅い睡眠状態。呼吸停止、呼吸再開。
III+IV	深睡眠状態。呼吸停止、呼吸再開。
REM	急速眼球運動を伴った睡眠状態。呼吸停止、呼吸再開。
AHI	1時間当たりの無呼吸・低呼吸の回数。

神経疾患群では睡眠時無呼吸症の指標であるAHI(健常者<5回/h)は、9.82回/hでありその他の群26.6回/hよりも有意に少なく、深睡眠期は有意に低下していた。(表2、3)



(表2) AHI値比較



(表3) 睡眠段階比較

考察

神経疾患群はその他の群よりも1時間当たりの無呼吸回数は少ない(軽度)ものの、深睡眠が得られていないことが分かった。

神経疾患患者では、脳内病変による自律神経障害が起こり、様々な睡眠障害を引き起こしていると推測される。また、神経疾患による脳内伝達物質の増減が及ぼす影響、疾患に対する心理的要因等が作用して睡眠障害を引き起こしていると考えられる。

以下に神経疾患別に睡眠時に引き起こされる障害を示す。(表4)

	徐波睡眠障害	レム睡眠障害	睡眠時無呼吸	レム睡眠障害	必ずみず
パーキンソン病		+		+	+
筋萎縮性側索硬化症		+	+		+
アルツハイマー病	+	+			
多系統変性症(MSA)					
線状性高血圧症(LHD)	-				
オリブ橋小脳萎縮症(OPCA)	+				

(表4) 神経疾患別の睡眠障害

まとめ

今回、神経疾患患者にPSG検査が実施され、睡眠障害(深睡眠が得られていない)が生じていることが判明した。

PSG検査は、神経疾患の睡眠障害を把握することができ、神経疾患患者の睡眠治療への一助となる検査であるといえる。

睡眠は人間の3大欲求の一つであり、質のよい睡眠が必要である。今後、患者別に障害の頻度や種類等を詳細に検討し、神経疾患患者の睡眠におけるQOL向上の為に医療従事者間で「睡眠対策チーム」を発足させる取り組みが必要であると考えられる。

文献

1. Aritake S. et al: Neurological diseases and sleep disturbances. *Folia Pharmacologica Japonica* 129(6): 418-421
2. 立花直子: 神経疾患における睡眠障害. 臨床睡眠検査マニュアル(市原敬文) pp139-144, ライフサイエンス, 2006

病理標本作成過程における神経系組織の収縮に関する基礎的研究

NHOさいがた病院 臨床検査科

*同研究部長（検査科長）

○五十嵐善男、大木翔平、千葉雅裕、長澤大輔、大島陽子、岩間裕子、中村宏紀、菅孝、山田光則*

はじめに

パラフィン標本作製時に組織が収縮することは知られており、そのため生懸時と変わらない大きさで観察が必要な場合、凍結切片やセロイジン包埋切片が用いられる。然し作ら手技の困難さや染色までの時間が長いことなどから、一般的にはパラフィン包埋が用いられることが多い。今回、パラフィン包埋切片において神経組織の収縮がどの程度に起こるかを解析した。

計測部位：前頭葉冠状面、乳頭体を通る冠状面、小脳半球
計測方法：この実験系（F）後、自動包埋装置による脱水、パラフィン包埋後、薄切片機による脱水、酢酸水、エアロゾル液で行い、接写及びコピーしたものをデジタルにより計測した。
計測部位を計測した。



計測数：33例（院外2例含む） 男性：16例 女性：17例 平均年齢71.18歳

前頭葉冠状面



パラフィンブロック

切り出し後

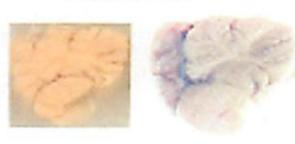
乳頭体を通る冠状面



パラフィンブロック

切り出し後

小脳半球



パラフィンブロック

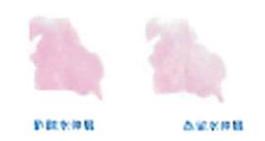
切り出し後

200倍



酢酸水染色

脱水水染色



酢酸水染色

脱水水染色



酢酸水染色

脱水水染色

500倍



酢酸水染色

脱水水染色

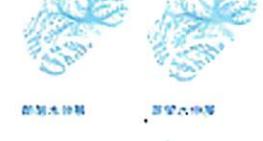
エアロゾル液染色



酢酸水染色

脱水水染色

エアロゾル液染色



酢酸水染色

脱水水染色

エアロゾル液染色

1000倍



酢酸水染色

脱水水染色

エアロゾル液染色



酢酸水染色

脱水水染色

エアロゾル液染色



酢酸水染色

脱水水染色

エアロゾル液染色

面積%	切り出し	パラフィン	3μm酢酸水	3μm蒸留水	6μm酢酸水	6μm蒸留水	6μmエアロゾル液	9μm酢酸水	9μm蒸留水	9μmエアロゾル液
前頭葉平均	100.00	55.85	54.70	63.37	56.54	67.46	57.48	59.27	70.24	59.63
乳頭体平均	100.00	50.82	59.52	67.53	61.00	70.36	61.30	62.61	72.64	57.69
小脳平均	100.00	56.75	64.39	71.35	64.79	72.73	64.94	66.84	77.09	58.50

まとめ

脱水、包埋後は一律に収縮が生じ、部位別の差異は認められなかった。肉眼観察時に比べパラフィンブロックでは約60%程度に収縮した。薄切後の切片伸張では、切片の厚さ、用いる溶液により多少のばらつきがあった。

もっとも収縮が少ないのは蒸留水であったが、しわの問題などがあり、酢酸水での伸張が良いと思われる。

文献では、自動包埋装置で組織がキシレン等に入ったときにもっとも収縮が著しいとされている。神経組織は脂肪が多く、脱水・包埋の影響が大きいものと推測された。収縮した組織は、薄切伸張過程で徐々に程度回復することから、組織計測を行う場合には、その方法を考慮すべきである。

玉井技師おめでとうございます



玉井技師より

周りがクリスマスでにぎやかになる頃、我が子の出産予定日が近づいてきます。

初めての妊娠でうれしさと不安の中、御子柴技師長をはじめ職場の方々には様々な面でサポートして頂き、大変感謝しております。ありがとうございました。約一年の育児休業を頂き、また元気に仕事に復帰したいと思います。



編集後記

秋の気配を感じる間もなく急に寒くなってまいりました。

気づけばもうすぐ1年が終わろうとしています。年末に近づくと勉強会や忘年会等で忙しくなっていますが、会員の皆様におかれましては、体調を崩されたりしておりませんか。

今週末にはさいがた病院にて新潟地区会定期総会・研修会があります。さいがた病院検査科スタッフ一同、万全の準備をして皆様のご来院をお待ちしております。

追伸：前号に続き発行が遅れてしまい申し訳ございませんでした。