

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462594

研究課題名(和文)次世代シーケンサーによる深頸部膿瘍の細菌叢と糖尿病罹患による病態への影響の検討

研究課題名(英文)Clinical and bacteriological analyses of deepneck infections

研究代表者

日高 浩史(Hiroshi, Hidaka)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40302103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児の深頸部膿瘍は成人と比較して頻度は稀であり、病態は不明な点も多く、両者を詳細に比較検討した報告は渉猟しえない。そこで深頸部膿瘍の病態、原因菌、手術アプローチを検討し、小児例(15例)を成人108例と比較した。その結果、病因・膿瘍の頸部での進展度・原因菌の点からも成人例とは違いがあることが示唆された。また、糖尿病を有することで、頸部膿瘍の進展範囲が広範囲になるリスク比が約2倍になった。

上記の他、培養結果で菌の同定が困難な難治症例に対して分子生物学的検索を行い、種々の嫌気性菌、並びに中耳の感染症としては特異的な菌を同定した。

研究成果の概要(英文)：Deep neck infections (DNIs) can lead to life-threatening disease. However, the detailed pathophysiology remains unclear due to its rarity and only a few reports have directly compared DNIs in children and adults. The present study aimed to reveal the clinical differences between DNIs in children and adults. DNIs in children feature different characteristics from those in adults regarding severity, antecedent illness, bacteriology, and clinical management.

Diabetes was associated with higher prevalences of multispace spread of infection, complications, and failure to identify pathogenesis, with risk ratios (RRs) of 1.96, 2.42, and 1.29, respectively. Specifically, in some cases encountering difficulty in clinical management, molecular technique succeeded in identifying unique bacteria.

研究分野：耳鼻咽喉・頭頸部外科

キーワード：重症感染症 深頸部膿瘍 細菌培養 分子生物学

1. 研究開始当初の背景

小児の深頸部膿瘍は成人より頻度が少なく病態が不明な点が多い。また糖尿病が深頸部膿瘍に与える影響についても系統的な研究がなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

小児の深頸部膿瘍は、リンパ行性の膿瘍形成が多いとされる。しかし、成人と比較してその頻度は稀であり、病態は不明な点も多く、両者を詳細に比較検討した報告は乏しい。起炎菌においても、成人例に多い *Streptococcus* 属や嫌気性菌が検出されないことも多い。そこで、小児の深頸部膿瘍の病態、原因菌、手術アプローチを検討し、同時期の成人例と比較した。

また、糖尿病が深頸部膿瘍の臨床経過に与える影響について、システマテックレビュー、メタ分析を行った。

3. 研究の方法

【小児と成人との比較】

2005年8月から2015年7月において、切開排膿、もしくは穿刺で排膿がえられた当科の深頸部膿瘍123例を対象とした(扁桃周囲膿瘍を除く)。この中で18歳以下の15例を小児群とし、20歳以上の成人群108例を対照とし、性別・膿瘍の進展度・病因と細菌培養検査・手術的アプローチに関して検討を行った。培養での原因菌の同定困難な症例に対し、一部でリボゾーマル RNA に注目した分子生物学的方法による菌種の解析を行った。

【糖尿病との関連】

文献検索を行った227論文の中で20論文がメタ分析に適切と判断された。メタ分析には Comprehensive Meta Analysis version 2 (Biostat, Englewood, CA)を用いた。

4. 研究成果

【小児と成人との比較】

男女比は成人群が71:35と男性に多いのに対し、小児例は6:9であった。豊島ら (Antibiotics & Chemotherapy, 2000) の深頸部膿瘍の進展度分類で検討すると、舌骨のレベルより下方へ進展した stage III 以上の進行例は、成人群54% (58/108) に比べ、小児群は20% (3/15) と有意に少なかった ($p < 0.05$)。

病因を 咽喉頭炎、歯性、唾液腺炎、リンパ節炎、その他に分類すると、成人群が各々49例 (45%)、31例 (29%)、9例 (8%)、9例 (8%)、11例 (10%) で、咽喉頭炎と齲歯を原因とする例を合わせると70%以上を占めた。一方、小児群は各々、0例、1例 (6%)、2例 (13%)、11例 (73%)、1例 (6%) とリンパ節炎由来が最多を占めた。

細菌培養検査では、*Streptococcus* 属は、成人群が60例 (56%) で検出されたのに対し、小児群では4例 (27%) と低率であった。また、嫌気性菌は成人群で49例 (45%) 検出されたのに対し、小児群では2例 (13%) であった。一方、*Staphylococcus* 属の場合、成人群での検出が10例 (9%) に過ぎないのに対し、小児群では9例 (60%) と過半数に検出された。

手術アプローチを比較した場合、小児群では7例 (47%) が経口からアプローチのみで治癒したのに対し、成人群では頸部外切開なし (経口、もしくは頸部からの穿刺排膿) で排膿できたのは22例 (20%) であった。

	Pediatric patients (n=15)	Adults (n=108)	P value*
Etiology: lymphadenitis	73%	8%	<0.0001
Stage (>III: extension below the hyoid bone)	20%	51%	0.02
Interventions without external incision	47%	30%	0.24
Tracheostomy	7%	54%	0.004
Identification of bacterial pathogens			
<i>Staphylococcus</i> species	60%	9%	<0.001
<i>Streptococcus</i> species	27%	56%	0.05
Anaerobes	13%	45%	0.02
Polymicrobial infection	33%	57%	0.10

* Fisher's exact test.

表 1: 小児と成人との深頸部膿瘍の比較

上記より、小児の深頸部膿瘍は、病因・進展度・原因菌の点からも成人例とは違いがあることが示唆された。また、頭頸部領域での原因菌として報告されていない *Campylobacter rectus* による感染症を分子生物学的手法で同定した。

【糖尿病との関連】

糖尿病を有する例は、1)頸部の複数の間隙への炎症、2)気道狭窄などの合併症の併発、3)感染源が特定困難に関するリスク比が各々1.96 (95% confident interval [以下、CI]: 1.32-2.90)、2.43 (95% CI: 1.80-3.30)、1.29 (95% CI: 1.02-1.63) でいずれも有意であった。

細菌学的には糖尿病を有する例では、*Klebsiella pneumoniae* が培養で検出されるリスク比が3.28 (95% CI: 2.52-4.26)と有意に高かった。一方、*Streptococcus* 属や嫌気性菌に関しては、各々のリスク比が0.57 (95% CI: 0.46-0.73)、0.54 (95% CI: 0.36-0.82)と有意に低率を示した。

上記より、糖尿病を有する深頸部膿瘍は、頸部の複数の間隙に炎症が進展し、気道狭窄などの合併症のリスクが増加した。細菌学的には *Klebsiella pneumoniae* が起因菌として関与しているリスクが高いのに対し、非糖尿病例では *Streptococcus* 属や嫌気性菌が起因している可能性が高く、両群の起因菌の分布には違いがある可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11件)

1. Watanabe K, Yamauchi D, Takanashi

Y, Hidaka H, Katori Y. Novel application of a rigid curved laryngopharyngoscope for examination and treatment of hypopharyngeal lesions. *Auris Nasus Larynx*. 2017 May 1. pii: S0385-8146(17)30068-8. doi: 10.1016/j.anl.2017.04.006. [Epub ahead of print] (査読有)

2. Ito M, Takahashi H, Iino Y, Kobayashi T, Kojima, Hashimoto S, Kamide Y, Kudo F, Kobayashi H, Kuroki H, Nakano A, Hidaka H, Takahashi G, Yoshida H, Nakayama T. Clinical Practice Guidelines for The Diagnosis and Management of Otitis Media with Effusion (OME) in Children in Japan, 2015. *Auris Nasus Larynx*. 2017 May 1. pii: S0385-8146(17)30033-0. doi: 10.1016/j.anl.2017.03.018. [Epub ahead of print] (査読有)

3. Hidaka H, Yamauchi D, Fujishima F, Watanabe M, Kato Y, Nomura K, Watanabe K, Kawase T, Katori Y. Osteoid osteoma of the temporal bone manifesting only as first bite syndrome and systematic review combined with osteoblastoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 274:607-616, 2017. doi: 10.1007/s00405-016-4050-1. (査読有)

4. Nomura K, Yamanaka Y, Sekine Y, Yamamoto H, Esu Y, Hara M, Hasegawa M, Shinnabe A, Kanazawa H, Kakuta R, Ozawa D, Hidaka H, Katori Y, Yoshida N. Predicting postoperative fever and bacterial colonization on packing material following endoscopic endonasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 274:167-73, 2017. doi: 10.1007/s00405-016-4189-9. (査読有)

5. Hidaka H, Tetewaki Y, Sakamoto M, Kobayashi T, Yuasa Y, Yuasa R, Nomura K, Yamauchi D, Katori Y. Transient hearing loss and objective tinnitus induced by mouth opening: a rare connection between the temporomandibular joint and middle ear space. *Otol Neurotol*. 37(7):e217-21, 2016. doi: 10.1097/MAO.0000000000001078. (査読有)

6. Kakuta R, Yano H, Hidaka H, Kanamori H, Endo S, Ichimura S, Ogawa M, Shimojima M, Ozawa D, Inomata S, Tanouchi A, Kaku M, Katori Y. Molecular epidemiology of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing acute otitis media in Japanese infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 35:501-6, 2016.

- doi: 10.1097/INF.0000000000001066. (査読有)
7. Kakuta R, Hidaka H, Yano H, Okmoto M, Ozawa D, Endo S, Kaku M, Katori Y. First report of severe acute otitis media caused by *Campylobacter rectus* and review of the literature. *J Infect Chemother.* 22:800-3, 2016. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.001. (査読有)
 8. Arakawa K, Nomura K, Oshima H, Honkura Y, Ikeda R, Hidaka H, Kawase T, Katori Y. Effect of intratympanic application of efinaconazole 10% solution in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 273:1137-42, 2016. doi: 10.1007/s00405-015-3669-7. (査読有)
 9. Ozawa D, Yano H, Endo S, Hidaka H, Kakuta R, Okitsu N, Kanamori H, Ogawa M, Ichimura S, Shimojima M, Inomata S, Kaku M, Katori Y. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on acute otitis media in Japanese children: Emergence of serotype 15A multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* in middle ear fluid isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 34:e217-e211, 2015. doi: 10.1097/INF.0000000000000776. (査読有)
 10. Nomura K, Hidaka H, Arakawa K, Sugawara M, Ozawa D, Okumura Y, Takata Y, Katori Y. Outcomes of frontal mucocoeles treated with conventional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol.* 135:819-23, 2015. doi: 10.3109/00016489.2015.1021933. (査読有)
 11. Hidaka H, Yamaguchi T, Hasegawa J, Yano H, Kakuta R, Ozawa D, Nomura K, Katori Y. Clinical and bacteriological influence of diabetes mellitus on deep neck infection: systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 37:1536-46, 2015. doi: 10.1002/hed.23776. (査読有)

〔学会発表〕(計 7件)

1. 日高浩史.【シンポジウム 2】「誤嚥のリスクと対応」深頸部膿瘍・壊死性降下性縦隔炎に対する排膿術後の嚥下障害併発に関する検討. 第 68 回 日本気管食道科学会総会(2016年 11/17-18, 東京, 京王プラザホテル)
2. 日高浩史, 小澤大樹, 平野 愛, 野村有理, 野口直哉, 角田梨紗子, 矢野寿一, 香取幸夫. 小児深頸部膿瘍における成人例の違いに関する検討. 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会(2016年 6/30-7/1, 徳島, ホテルクレメント徳島)
3. 日高浩史, 平野 愛, 嵯峨井 俊, 渡邊

- 健一, 香取幸夫. 壊死性降下性縦隔炎に対する排膿術後の嚥下障害併発に関する検討. 第 26 回日本頭頸部外科学会総会(2016年 1/28-29, 名古屋, 名古屋国際会議場)
4. 日高浩史, 山内大輔, 野村和弘, 渡邊健一, 川瀬哲明, 香取幸夫. 側頭骨の類骨骨種(osteoid osteoma), 並びに骨芽細胞腫(osteoblastoma)に関するシステムレビュー. 第 25 回日本耳科学会総会(2015年 10/8-10, 長崎, 長崎ブリックホール)
5. 日高浩史, 角田梨紗子, 小澤大樹, 入間田美保子, 矢野寿一, 香取幸夫. 急性中耳炎, ならびに副鼻腔炎が関与していると考えられた硬膜外膿瘍の 1 例. 第 3 回耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会(2015年 9/5-6, 札幌, ホテルライフイト札幌)
6. 日高浩史, 矢野寿一, 小澤大樹, 角田梨紗子, 香取幸夫. Systematic review と meta-analysis からみた糖尿病が深頸部膿瘍に与える影響 細菌学的観点から. 第 2 回耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会(2014年 9/5-6, 東京, 東京ステーションカンファレンス)
7. Hidaka H, Yamaguchi T, Hasegawa J, Yano H, Kakuta R, Ozawa D, Nomura K, Katori Y. Clinical and bacteriological influence of diabetes mellitus on deep neck infection: Systematic review and meta-analysis. 15th Japan-Korea Joint Meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, Korea (April 3-5, 2014)

〔図書〕(計 7件)

1. 日高浩史, 渡邊健一. 正中顎嚢胞. 小児耳鼻咽喉科. 日本小児耳鼻咽喉科学会, 編. 金原出版: 東京, 印刷中(2017, 6月出版予定). (査読無)
2. 日高浩史. 迷路気腫. <ENT 臨床フロンティア>耳鼻咽喉科の新しい潮流- 疾患概念と治療法. 小林俊光, 高橋晴雄, 浦野正美, 編. 中山書店: 東京, 51-54, 2016. (査読無)
3. 日高浩史, 小林俊光. 耳管開放症の治療法は? EBM 耳鼻咽喉・頭頸部外科の治療 2015-2016. 武田憲昭ら, 編. 中外医学社: 東京, 36-40, 2015. (査読無)
4. 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会小児滲出性中耳炎診療ガイドライン委員会. 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン. 金原出版: 東京, 1-87 (ガイドライン委員としての共同執筆), 2015. (査読無)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日高 浩史 (HIDAKA Hiroshi)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40302103

(2) 研究分担者

矢野 寿一 (YANO Hisakazu)
奈良県立医科大学・大学院医学系研究科・
教授
研究者番号：20374944

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()