

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 28 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870883

研究課題名(和文)フソバクテリウム・ネクロフォーラム咽頭炎の微生物学的及び臨床疫学的検討

研究課題名(英文)Microbiological and clinical epidemiology of pharyngitis due to Fusobacterium necrophorum

研究代表者

早川 佳代子(Hayakawa, Kayoko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：70646778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間に、咽頭炎群(44例)、非咽頭炎コントロール群(31例)、扁桃摘出群(32例)の症例を登録した。咽頭炎群でのF. necrophorum(FN菌)の頻度は3(6.8%)(培養法)、6(13.6%)(PCR)であり、コントロール群でのFN菌の頻度は1(3.2%)(培養法)、2(6.5%)(PCR)であり、統計学的有意差には至らなかった。リアルタイムPCR法による予測菌量は咽頭炎群にてコントロール群より優位に高く、またセンター基準とFN菌の検出頻度には相関が認められた。更に扁桃摘出群でのFN菌の頻度を扁桃摘出の適応によって分けて比較したがFN菌の検出頻度に有意な差を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Forty-four patients with pharyngitis and 31 controls, and 32 patients who underwent tonsillectomy were identified. The prevalence of FN by culture and real-time PCR was higher in pharyngitis cases than in controls, but the difference was not statistically significant. Bacterial load (CFU/swab) of FN was significantly higher in pharyngitis cases than in controls. Centor scores were associated with the prevalence of FN identified by culture and real-time PCR. The prevalence of FN among patients group based on indication for tonsillectomy did not significantly differ.

研究分野：感染症学

キーワード：フソバクテリウム 咽頭炎

## 1. 研究開始当初の背景

細菌性咽頭炎の原因としては、これまで主に A 群溶血性レンサ球菌(溶連菌)が知られており、診断、治療も溶連菌をターゲットに行われてきた [1]。近年、欧州よりフソバクテリウム・ネクロフォーラム (FN 菌) が青壮年咽頭炎の起因菌として、溶連菌と同等以上に認められたという報告がなされた [2]。これらの報告と国内の自験例から鑑みるに、本邦でも青壮年咽頭炎例の 10~20% が FN 菌を原因菌とすると推定される。FN 菌咽頭炎は重篤合併症(レミエール症候群)を起こしうるため、適切な診断と治療が重要である。しかし、日本での FN 菌咽頭炎に関する知見は極めて乏しく、世界的にも臨床疫学的検討はなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では FN 菌咽頭炎の微生物学的・臨床疫学的検討を行い、臨床的に有用な疫学的知見や微生物学的特徴を明らかにし、適切な診断・治療法の発展に役立てることを目的とする。

## 3. 研究の方法

研究登録期間(2014 年 10 月から 2015 年 9 月まで)に以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない症例を対象とする。

### <咽頭炎群選択基準>

16 歳以上の患者で咽頭痛があり、以下のうちの最低 1 つを満たすもの

- 37 度 2 分以上の発熱
- 頸部リンパ節腫脹
- 咳嗽・鼻汁の欠如
- 扁桃の腫脹や浸出物付着

### <咽頭炎群除外基準>

インフルエンザ流行期(10 月~3 月)に、咽頭外症状の訴え(鼻水、頭痛、咳嗽)のある患者ではインフルエンザ迅速検査が陰性であった場合のみ、対象患者となりうる。

### <咽頭炎コントロール群選択基準>

常在菌として FN 菌を保有している患者の有無や頻度を確認するため、対象となる咽頭炎患者と同時期に非咽頭炎症状を呈して受診した 16 歳以上の患者に対し、同意が得られた場合のみ咽頭ぬぐい液採取による FN 菌の検索を行い、非咽頭炎コントロール群として登録する。

### <扁桃周囲膿瘍もしくは扁桃摘出術群選択基準>

FN 菌は扁桃周囲膿瘍 [3]、反復性咽頭炎の原因としても海外から報告があり、扁桃組織への慢性感染の病態も疑われている [4]。このため、研究期間中(2014 年 10 月から 2015 年 9 月)に、耳鼻咽喉科にて以下の手術を行った症例に対しても対象とし、臨床情報の収集や、膿瘍や摘出扁桃に対しての FN 菌の微生物学的解析の対象とする。

- 扁桃周囲膿瘍手術例
- 扁桃摘出術施行例

上記いずれかの患者において、16 歳以上で本人からの同意が得られるか、もしくは代諾者からの同意が得られた場合に限り、研究対象者として登録する。

上記いずれかの対象基準を満たす咽頭炎患者の検体について微生物学的解析を行い、FN 菌の検索を行い FN 菌咽頭炎患者の同定を行

う。検出されたフソバクテリウム・ネクロフォーラムの微生物学的解析及びフソバクテリウム・ネクロフォーラム咽頭炎の臨床疫学的解析について検討を行う。

#### 4. 研究成果

<咽頭炎群・非咽頭炎コントロール群における検討>

研究期間に、咽頭炎群(44例)、非咽頭炎コントロール群(31例)、扁桃摘出群(32例)の症例を登録した。咽頭炎群の年齢の中央値は29歳(IQR: 25-37歳)であり、男性が26人(59%)を占めた。コントロール群の年齢の中央値は33歳(IQR: 26-36歳)、男性は18人(58%)であった。咽頭炎群での *Fusobacterium necrophorum* (FN菌)の頻度は3(6.8%)(培養法)、6(13.6%)(PCR法)であり、コントロール群でのFN菌の頻度は1(3.2%)(培養法)、2(6.5%)(PCR法)であり、統計学的有意差には至らなかった。しかし、リアルタイムPCR法による予測菌量は咽頭炎群にてコントロール群より優位に高く、またセンター基準とFN菌の検出頻度には有意な相関が認められた(培養:  $p = 0.014$ )(リアルタイムPCR:  $p = 0.028$ )。

	Cases (n=44)						Controls (n=31)
	Total	Centor Score					
		0 (n=4)	1 (n=8)	2 (n=14)	3 (n=9)	4 (n=9)	
FN菌 (培養)	3 (6.8%)	0	0	0	0	3 (33.3%)	1 (3.2%)
FN菌 (rpoB)	6 (13.6%)	1 (25%)	0	1 (7.1%)	0	4 (44.4%)	2 (6.5%)
菌量 (1000 CFU/s wab、中央値 [幅])	12 (5.1-200)	8.5		17		30 (3.9-480)	1.7 (0.8-1.7)
GAS (培養)	5 (11.4%)	0	0	3 (21.4%)	0	2 (22.2%)	0
GCS/GGS (培養)	7 (15.9%)	1 (25%)	1 (12.5%)	0	3 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (3.2%)

<扁桃摘出群における検討>

研究期間に、扁桃摘出群(32例)の症例を登録した。扁桃摘出群32例の年齢の中央値は38歳(IQR: 26-44歳)であり、男性が14人(43.8%)を占めた。切除された扁桃組織からのFN菌の、切除適応ごとの検出頻度を表に示す。なお、PCRでのFN菌の検出には *gyrB* を用い、ヒトへの特異性がより高い

*F. necrophorum subsp. funduliforme*(FNSF)の同定を行った。扁桃摘出群においては切除適応症ごとに、FN菌の有意な菌同定頻度の差は認められなかった。

	Total (N = 32)	Indications for tonsillectomy	
		Recurrent tonsillitis <sup>A</sup> (n = 26)	Non-infectious diseases <sup>B</sup> (n = 6)
FN菌 (培養)	6 (18.8%)	5 (19.2%)	1 (16.7%)
FNSF	7 (21.9%)	5 (19.2%)	2 (33.3%)
GAS	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0
GCS/GGS	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0

A. 2例の再発性扁桃周囲膿瘍を含む  
B. IgA腎症:1例、PFAPA症候群:1例、睡眠時無呼吸症候群:1例、慢性蕁麻疹:1例

<引用文献>

- Shulman ST, et al. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012; 55 ( 10 ) : 1279-82.
- Batty A, Wren MW. British journal of biomedical science 2005; 62 ( 2 ) : 66-70.
- Ehlers Klug T, et al. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2009; 49 ( 10 ) : 1467-72.
- Jensen A, et al. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2007; 13 ( 7 ) : 695-701.

## 5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計2件)

第90回感染症学会学術講演会(2016年4月)

Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* in the tonsils excised from different patient populations

第89回感染症学会学術講演会(2015年4月)

伝染性単核症罹患後の遷延性咽頭炎に対し  
*Fusobacterium necrophorum* の関与が疑われた一例

## 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

早川 佳代子 (HAYAKAWA, Kayoko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

ー・その他部局等・その他

研究者番号 : 70646778

(2) 研究協力者

田山 二郎 (Tayama, Niro)

金久 恵理子 (KANEHISA, Eriko)

永松 麻希 (NAGAMATSU, Maki)