

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) 保菌が意味すること — 時間軸・空間軸・塩基配列型でみた Hib 伝播 —

佐渡総合病院小児科

大塚 岳人 岡崎 実

(平成 24 年 1 月 12 日受付)

(平成 24 年 1 月 27 日受理)

Key words: *Haemophilus influenzae* type b (Hib), multilocus sequence typing (MLST, ST type),
invasive disease, colonization, vaccine

要 旨

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) は、依然としてわが国の侵襲性細菌感染症の主要原因菌である。一般に、侵襲性病態へ進展する前段階には上咽頭定着 (保菌) が認められるため、Hib 保菌のモニタリングは予防策を講じる上で重要である。しかし、わが国の Hib 解析システムは患児分離菌を中心に構築されており、健康児に伝播・定着してから発症に至るプロセスの理解は十分とは言えない。

Hib 保菌の実態を把握するため、われわれは 2008 年から佐渡島で出生コホート研究 (SADO-study2008) を展開している。定期健診時に上咽頭培養検査を行い、インフルエンザ菌および Hib の定着率を経時的に調査中である。現在までの結果は 4, 7, 10, 18, 36 カ月齢健康児のインフルエンザ菌分離率が 7.9%, 12.0%, 17.1%, 27.1%, 28.3%, Hib 分離率が 0.0%, 0.6%, 0.9%, 1.5%, 0.8% である。Hib は全検体の 0.8%, 分離インフルエンザ菌の 4.2% を占めた。Sequence type (ST 型) や薬剤耐性型をもとに、同時期に感染症罹患児から分離された Hib 13 株 (侵襲性感染 6 株, 呼吸器感染・中耳炎 7 株) と保菌 Hib 12 株について居住地区や所属保育園を時系列でプロットした。島内には ST54-gBLPACR-III 型, ST54-gBLNAR-I/II 型, ST190-gBLNAS 型, ST95-gBLPACR-I/II 型の 4 タイプが存在した。ST 型の派生, gBLPACR の頻度を検討した結果、それぞれの ST 型が独自のルートで島内に侵入したと考えられた。

以上の結果を踏まえて、本稿では上咽頭に常在する Hib が侵襲性感染症に進展する際に果たす役割について述べた。また、佐渡島南部で多発した侵襲性 Hib 感染症に対して、実地小児科臨床医が如何に対峙しているのかを紹介したい。

〔感染症誌 86: 103~108, 2012〕

序 文

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) は侵襲性細菌感染症の主要原因菌で¹⁾²⁾、抗菌薬の進歩した現在においても重症化は避けきれない。1980 年代後半から欧米諸国は Hib ワクチンを定期接種プログラムに組み込み、Hib による侵襲性感染症を積極的に予防してきた³⁾。Hib ワクチンの効果は 99% 以上⁴⁾とされ、1998 年には世界保健機関 (WHO) もすべての国で Hib ワクチンを定期接種に加えることを推奨している⁵⁾。

Hib ワクチンは、わが国では 2008 年 12 月に任意接種として導入された。これにより個人レベルでの侵襲

性 Hib 感染症予防は実現できるようになった。さらに 2011 年 1 月には任意接種ではあるが無料化を実現し、飛躍的に接種率が向上してきている。しかし、保菌を含めた Hib 根絶を実現するには集団免疫 (herd immunity) が不可欠で、そのためには 90% 以上のワクチン接種率が求められる^{6)~8)}。また、このワクチン導入の過渡期において Hib がどのような振る舞いをするのかは未知数である。実際にアメリカ、イギリス、オランダなどでは、Hib ワクチン導入後に激減した侵襲性 Hib 感染症が再興の兆しを見せている⁹⁾。そのため侵襲性 Hib 感染症患者のみならず、Hib 保菌者の果たす役割についても再評価が進められている。

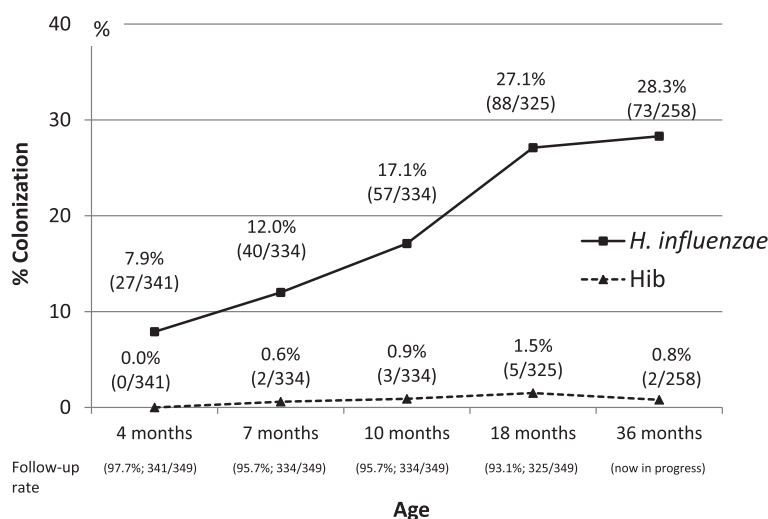
諸外国と同様にわが国の Hib 解析も患児分離菌を

別刷請求先: (〒952-1209) 新潟県佐渡市千種 161

佐渡総合病院小児科

大塚 岳人

Fig. 1 Colonization rate of Hib and nontypeable *H. influenzae* by age.



The detection rate of Hib and NTHi in the 349 healthy children in this study ranged between 0 to 1.5% and 7.9% to 28.3%, respectively.
(文献10より引用改変)

中心に展開されているため、健常児に伝播・定着してから発症に至るプロセスの理解は十分とは言えない。今後、Hib ワクチンの定期接種移行を推進する上で、保菌者と侵襲性感染症患者の関連を明らかにすることは大きな意義がある。この総説では、Hib 伝播を時間軸・空間軸・塩基配列型で解析した結果¹⁰⁾¹¹⁾を最新の情報に更新し、加えて今後の侵襲性 Hib 感染症対策の展望を述べる。

SADO-study2008 を用いた Hib 保菌者の把握

われわれは以前、佐渡島において後方視的に抗菌薬処方と薬剤耐性菌の関連を調査した¹²⁾。その結果を受け、2008 年から全島を対象とした出生コホート研究、“Sado Island, Antimicrobials, Day-care attendance, Older siblings (SADO)-study”を開始し継続中である^{13)~15)}。SADO-study2008 の対象は 2008 年出生の 349 名（参加率 98.4%）で、①インフルエンザ菌・肺炎球菌の上咽頭保菌に対する危険因子の解析、②両菌の薬剤耐性化の把握が目的である。乳幼児健診時に各対象者から上咽頭スワブ検体を採取し常在菌を調査している。3 歳健診途中までの各菌分離率を Fig. 1 に示す。一般にインフルエンザ菌と肺炎球菌の保菌率は 2~3 歳にピークを迎えるが、それ以前の乳児期から保菌は始まっていることが分かる。4, 7, 10, 18, 36 カ月齢健常児のインフルエンザ菌分離率は 7.9%, 12.0%, 17.1%, 27.1%, 28.3%, Hib 分離率は 0.0%, 0.6%, 0.9%, 1.5%, 0.8% だった¹⁰⁾¹¹⁾。健常乳幼児から分離された Hib は合計 12 株 (Fig. 2 および Table 1) で、全検体の 0.8%, 分離インフルエンザ菌の 4.2% を占めた。Hib

保菌者がその後発症した事例はなかった。

侵襲性・非侵襲性 Hib 感染症の登録

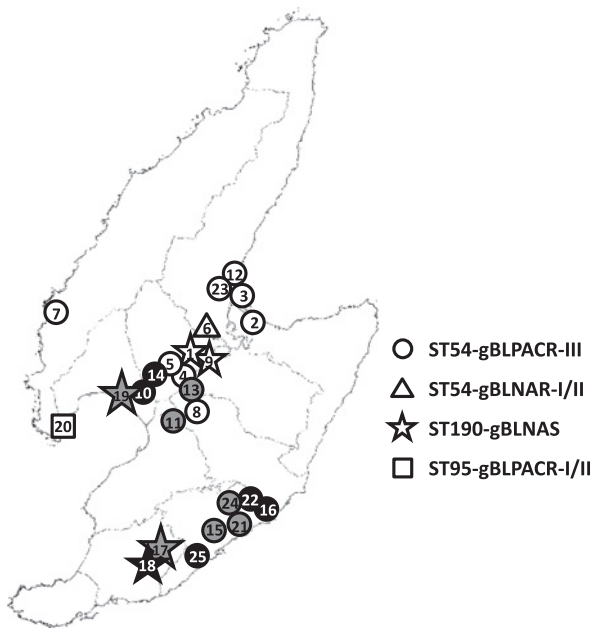
SADO-study2008 調査期間と同時期（2008 年から 2011 年まで）に、佐渡島全域で Hib による髄膜炎 2 例、菌血症 4 例、その他の非侵襲性 Hib 感染症 7 例を経験した (Fig. 2 および Table 1)¹⁰⁾¹¹⁾。

同期間に臨床的に非侵襲性感染症から分離されたインフルエンザ菌は 284 株で、Hib はそのうち 7 株 (2.5%) を占めた。当科では抗菌薬適正使用を推奨しており¹²⁾¹⁵⁾、抗菌薬処方時は原則的に上咽頭培養検査を施行している。したがって、急性中耳炎・気管支炎・肺炎のように、臨床症状・検査結果から細菌感染の関与が推察される疾患の検体が多かった。しかし、非侵襲性感染症から分離された Hib がこれらの疾患に直接関与したかは不明である。

塩基配列型および薬剤耐性遺伝子型による分類

近年、多くの菌種において客観的かつ再現性の高い遺伝子分類法として塩基配列型 (multilocus sequence typing: MLST, ST type) が取り入れられている。これは指定された 7 つの housekeeping gene につきそれぞれ 500~600 塩基対を同定し、サーバー登録することで塩基配列型が与えられるシステムである。インフルエンザ菌の場合¹⁶⁾は *adh-*atpG*-*frdB*-*fucK*-*mdh*-*pgi*-*recA** の塩基配列を MLST.net のインフルエンザ菌用のサーバー (<http://haemophilus.mlst.net/>) に入力すると、それぞれの allele に番号が付与される。続けてその 7 つの allele 番号を入力すると塩基配列型が決定する。1 塩基でも異なれば別の allele 番号・塩基配列

Fig. 2 Geographic distribution of Hib isolates



Open circles, triangles, stars, and square indicated healthy Hib carriers. Gray circles and stars indicated non-invasive Hib infection. Closed circles and stars indicated invasive Hib infection. The numbers in the symbols correspond to the subjects' numbers shown in Table 1.

(文献 10 より引用改変)

型となるが、近親を表す Clonal Complex は同一であるため変異・派生を把握することができる。本研究¹⁰⁾¹¹⁾では、わが国で初めてまとまった数の Hib について塩基配列型による分析を行った。

薬剤耐性遺伝子による分類は Hotomi らの方法を用いた¹⁷⁾。βラクタマーゼ遺伝子の有無、*ftsI* 遺伝子の変異を PCR 法により判別し以下のように分類した：βラクタマーゼ陰性アンピシリン感受性菌 (gBLNAS), βラクタマーゼ陽性アンピシリン耐性菌 (gBLPAR), βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性菌 (gBLNAR-I/II, -III), βラクタマーゼ陽性アンピシリン/クラブラン酸耐性菌 (gBLPACR-I/II, -III)。

佐渡島で分離された Hib25 株について、上記の 2 分類を組み合わせることで、より詳細な Hib の伝播を解析した。佐渡島内には 3 タイプの ST 型 (ST54, ST190, ST95) が存在した。これを ST 型の俯瞰図である eBurst で解析すると (Fig. 3), それぞれの ST 型は double locus variant (7 つの allele 番号のうち 2 つが異なる) 以上の多様性を示し、遺伝子学的には直接の関連を持たないことが判明した。また ST54-gBLNAR-I/II (1 株) を除く 24 株は ST 型特異的な薬剤耐性遺伝子型を保持していた (Fig. 2 および Table 1)。例えば、ST54 型には gBLPACR-III 型が、ST190

型には gBLNAS 型がセットになっている。以上から、佐渡島内に伝播する Hib は島内で変異を遂げたのではなく、3 つの別々のルートで侵入してきたと考えられる。それも ST 型に特異的な薬剤耐性遺伝子型をすでに保有した状態で、佐渡島に伝播してきたと考えるのが自然である。なぜなら同じ抗菌薬選択圧下にもかかわらず、gBLPACR 株の比率が無莢膜型インフルエンザ菌で 5.2%, Hib で 76.0% と大きな乖離を認めたからである¹⁰⁾¹¹⁾。

経時的に見た Hib 伝播

Fig. 2 に、分離された Hib の経時的分布を示す¹⁰⁾¹¹⁾。○△☆□の図形が遺伝型を、図形内の数字が分離された順番を、図形の色が保菌・疾患を表す。佐渡島の人口分布は中央平野部と周囲海岸部に集中しているため、Hib の分布も類似した結果になった。ST54-gBLPACR-III 型株 (○で図示) と ST190-gBLNAS 型株 (☆で図示) は Hib 保菌・感染症の双方から分離されたものの、保菌者と患児との明確な関連は指摘できなかった。一方で、南部地域に目を向けると、保菌者を把握できない中で侵襲性・非侵襲性 Hib 感染症の集中発生が認められた。

佐渡島内では毎月 1~2 回の頻度で各地区の集団検診を実施している。第 3 項で述べたように保菌株は全例がその乳幼児健診において分離されたものである (SADO-study2008 からの分離株)。この定期的な Hib 調査網にかかわらず、潜在的な伝播を反復し、最終的に侵襲性 Hib 感染症が発生しているのが南部地域の現状と考えられた。

Hib 保菌が侵襲性感染症発症に果たす役割

本研究では、健常児と感染症罹患児の双方から同じ遺伝型の Hib が分離された。これは以下の 2 点を示唆する。① Hib が伝播・拡散するには無症候性キャリアが必要である、②同じタイプの Hib を獲得しても無症候性の児がいる一方、急激に侵襲性感染症発症に至る児がいる。しかし、前述したように Hib 保菌と侵襲性・非侵襲性 Hib 感染症との明確な関連を指摘できる事例は少ないと思われる。効率的な予防対策として「無症候性キャリアの特定・Hib 除菌」があるが、本研究においても Hib は短期間に宿主を変えており (2 度以上 Hib が分離されたのは 1 名のみである：保菌者 1 と 9 が同じ児)、実際にすべての無症候性キャリアを特定するのは困難である。また、Hib の自然獲得免疫は 24 カ月齢未満では期待できず、仮に侵襲性感染があったとしても反復感染の危険が残るので Hib ワクチンの接種が推奨されている¹⁸⁾。以上から、侵襲性 Hib 感染症の予防にはワクチン接種推奨により Hib の伝播・保菌そのものを包括的に減らす必要がある。

Table 1 Characteristics of subjects and Hib isolates. (文献10より引用改変)

A. Carrier									
No.	Subject	Age	Isolation date	Source	ST and resistance genotype	Resistance phenotype	Hib vaccination	Sibling	Day-care attendance
1	Carrier 1 ^a	6 mo.	Nov 2008	Nasopharynx	ST190-gBLNAS ^b	None	No	Yes	No
2	Carrier 2	11 mo.	Dec 2008	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III ^c	AMP, TET	No	Yes	No
3	Carrier 3	10 mo.	Apr 2009	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC	No	Yes	No
4	Carrier 4	7 mo.	May 2009	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, TET	No	Yes	No
5	Carrier 5	11 mo.	Aug 2009	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, TET	No	Yes	Center a
6	Carrier 6	19 mo.	Sep 2009	Nasopharynx	ST54-gBLNAR-I/II ^d	None	No	Yes	Center b
7	Carrier 7	18 mo.	Nov 2009	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC	No	Yes	Center c
8	Carrier 8	22 mo.	Feb 2010	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, TET	No	Yes	Center d
9	Carrier 9 ^a	22 mo.	Mar 2010	Nasopharynx	ST190-gBLNAS	None	No	Yes	No
12	Carrier 10	21 mo.	Jun 2010	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	No	No	Center e
20	Carrier 11	3 yr.	May 2011	Nasopharynx	ST95-gBLPACR-I, II	AMP, TET	No	No	Center f
23	Carrier 12	3 yr.	Jul 2011	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	Yes ^e	No	Center g
B. Invasive infection									
No.	Subject	Age	Isolation date	Source	ST and resistance genotype	Resistance phenotype	Hib vaccination	Sibling	Day-care attendance
10	I-Patient 1	9 mo.	Mar 2010	Blood	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	No	Yes	No
14	I-Patient 2	6 mo.	Jun 2010	Blood	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	No	Yes	No
16	I-Patient 3	3 yr.	Nov 2010	Blood	ST54-gBLPACR-III	AMP, TET, SXT	No	Yes	Center A
18	I-Patient 4	23 mo.	Nov 2010	Cerebrospinal fluid	ST190-gBLNAS	None	No	Yes	Center B
22	I-Patient 5	2 yr.	Jun 2011	Cerebrospinal fluid	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET, SXT	Yes ^f	Yes	Center A
25	I-Patient 6	1 yr.	Nov 2011	Blood	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET, SXT	No	Yes	Center A
C. Non-invasive infection									
No.	Subject	Age	Isolation date	Source	ST and resistance genotype	Resistance phenotype	Hib vaccination	Sibling	Day-care attendance
11	NI-Patient 1	6 yr.	May 2010	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	No	Yes	Student
13	NI-Patient 2	10 mo.	Jun 2010	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	No	Yes	No
15	NI-Patient 3	16 mo.	Sep 2010	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, TET	No	Yes	Center A
17	NI-Patient 4	4 yr.	Nov 2010	Nasopharynx	ST190-gBLNAS	None	No	Yes	Center B
19	NI-Patient 5	7 yr.	Mar 2011	Nasopharynx	ST190-gBLNAS	None	No	No	Student
21	NI-Patient 6	5 yr.	Jun 2011	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET, SXT	No	No	Center A
24	NI-Patient 7	5 yr.	Jul 2011	Nasopharynx	ST54-gBLPACR-III	AMP, AMC, TET	Yes ^e	Yes	Center A

a. Carrier 1 and 9 were the same healthy subject who was found to be Hib positive twice.

b. gBLNAS without the *bla* gene and an amino acid substitution in the *ftsI* gene.

c. gBLPACR-III with the *bla* gene and an amino acid substitution in the highly mutated locus of *ftsI* at Asn-526 or Arg-517.

d. gBLNAR-I/II with an amino acid substitution in the variable locus of *ftsI* at Ser-385.

e. Hib vaccination 1 month before the onset.

f. Hib vaccination 3 days before the onset.

Abbreviations:

Hib, *H. influenzae* type b; ST, sequence type; NTHi, nontypeable *H. influenzae*; AMP, ampicillin; AMC, amoxicillin-clavulanic acid; TET, tetracycline; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole

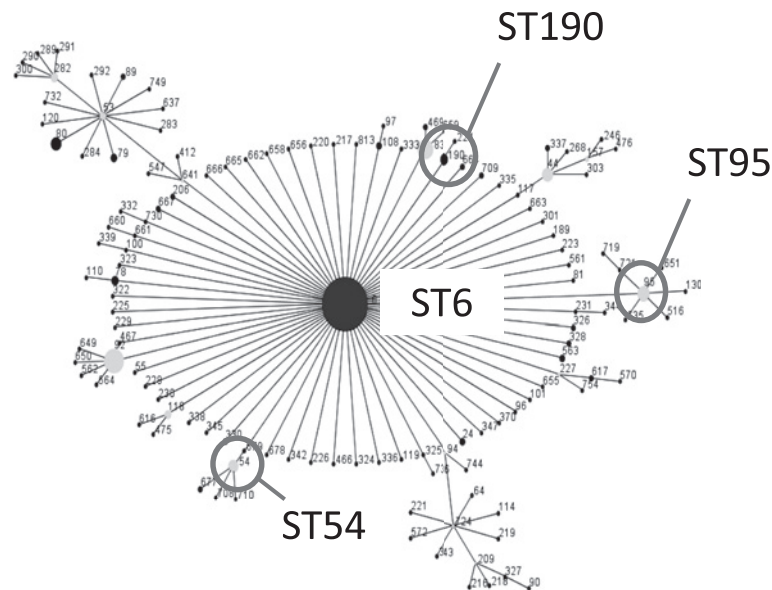
A 保育園における保菌調査とワクチン接種介入

Fig. 2で視認できるように、本研究期間内に佐渡島南部地域で侵襲性 Hib 感染症が多発していた。この地区の5歳未満人口から推計すると、侵襲性 Hib 感染症の発症確率は20～40年間に1名程度である。ところが、実際には4年間で髄膜炎1名 (No. 22)・菌血症2名 (No. 16, No. 25)、重症肺炎1名 (No. 15；非侵襲性感染に分類)を経験した。Hibを含むインフルエンザ菌はヒトが唯一の宿主¹⁹⁾であるため、侵襲性 Hib 感染症の多い地区では Hib 保菌者も多いと考えられている。しかし、同地区の SADO-study2008 参加

者からは Hib 保菌が確認できないという矛盾点が浮き彫りになった。

同地区で深刻な健康被害が出ていることはもちろんのこと、今後の Hib 伝播対策を見据えて、われわれは調査介入の準備中である。計画は、①保育園 A の全園児から上咽頭スワブ検体を採取し、園内での Hib 侵淫状況を把握する。②同時に、全園児に対して早期に Hib ワクチンを接種するように勧奨する。③ Hib 保菌児・家族に対してリファンピシンによる除菌療法を考慮する。④抗体価上昇が期待される時期（おおよそワクチン接種3カ月後）に再び全園児から上咽頭ス

Fig. 3 MLST type and eBurst among Hib isolates



eBurst is inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from MLST data. ST6 is the center of clonal complex among Hib isolates. We detected 3 ST types (ST54, 190, and 95) of Hib in Sado Island and these STs were double or triple locus variants of each other.

ワブ検体を採取する。⑤長期的な侵襲性 Hib 感染症の発症状況を追跡する。調査介入の結果は園児保護者へ通達後、学会・学術誌などでも報告する予定である。

おわりに

Journal of Infection and Chemotherapy 誌¹⁰⁾および平成 23 年度日本感染症学会東日本地方会学術集会で発表¹¹⁾した内容、加えて最近の感染対策活動について総説としてまとめた。Hib ワクチンの接種率向上が侵襲性 Hib 感染症を克服する最大の推進力となるのは間違いない。と同時に、ただ接種すれば万事 OK というものではないことも各国の歴史が証明している。2011 年 1 月から、われわれは Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチン接種導入後調査として SADO-study 2011 を実施している。昨今、ワクチン制度はかつてないほど大きな変容の渦中にある。そのワクチンプログラム確立のために、佐渡島の子供たちは日本全国を代表して立ち向かってきている。彼らの協力・貢献を日本全国、さらには世界に発信していくのがわれわれの責務と感じている。

謝辞：本研究は日本小児感染症学会（第 2 回 研究奨励賞）、財団法人 母子健康協会（平成 20 年度 小児医学研究助成）、聖ルカ・ライフサイエンス研究所（平成 21 年度 臨床疫学等に関する研究助成）、財団法人武田科学振興財団（2010 年度 医学系研究奨励）からの研究助成金を用いて行われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, *et al.* : Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009 ; 374 : 903—11.
- 2) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, *et al.* : Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2010 ; 16 : 396—406.
- 3) Morris SK, Moss WJ, Halsey N : *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 435—43.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, 1998–2000. *MMWR* 2002 ; 51 : 234—7.
- 5) World Health Organization : WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record.). *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; 81 : 445—52.
- 6) Hviid A, Melbye M : Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004 ; 22 : 378—82.
- 7) Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM : Decreased *Haemophilus colo-*

- nization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. J Pediatr 1993 ; 122 : 517—23.
- 8) Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DW, Moxon ER : The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 29 1995 ; 171 : 93—8.
 - 9) Oh SY, Griffiths D, John T, Lee YC, Yu LM, McCarthy N, *et al.* : School-aged children: a reservoir for continued circulation of *Haemophilus influenzae* type b in the United Kingdom. J Infect Dis 2008 ; 197 : 1275—81.
 - 10) Otsuka T, Komiyama K, Yoshida K, Ishikawa Y, Zaraket H, Fujii K, *et al.* : Genotyping of *Haemophilus influenzae* type b in pre-vaccination era. J Infect Chemother (in press).
 - 11) 大塚岳人, 岡崎 実 : インフルエンザ菌 b 型 (Hib) 保菌が意味すること～時間軸・空間軸・塩基配列型でみた Hib 伝播～. 第 60 回日本感染症学会東日本学術集会口演 : 山形市.
 - 12) Otsuka T, Ono T, Okazaki M : Resistance of nasopharyngeal pathogens and antimicrobial prescription rates for children: in an area under controlled antimicrobial use. Pediatr Infect Dis J 2009 ; 28 : 128—30.
 - 13) Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M : Serotypes and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae*/*H. influenzae* in healthy infants—Birth cohort study. Abstracts of the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, MA, 2010. (Abstract C2-723).
 - 14) Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M, Hotomi M, Yamanaka N, SADO-study Working Group : Risk factors for bacterial colonization and acute otitis media; Birth cohort study in Sado Island, Japan. Abstracts of the 10th International symposium, recent advances in otitis media. New Orleans, LA, 2010. (Abstract P73).
 - 15) 大塚岳人 : 小児感染症難治化の外的因子. 化学療法の領域 2011 ; 27 : 948—56.
 - 16) Meats E, Feil EJ, Stringer S, Cody AJ, Goldstein R, Kroll JS, *et al.* : Characterization of encapsulated and noncapsulated *Haemophilus influenzae* and determination of phylogenetic relationships by multilocus sequence typing. J Clin Microbiol 2003 ; 41 : 1623—36.
 - 17) Hotomi M, Fujihara K, Billal DS, Suzuki K, Nishimura T, Baba S, *et al.* : Genetic characteristics and clonal dissemination of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains isolated from the upper respiratory tract of patients in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51 : 3969—76.
 - 18) Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y : Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. J Infect Chemother 2011 ; 17 : 397—400.
 - 19) Ladhani S, Neely F, Heath PT, Nazareth B, Roberts R, Slack MP, *et al.* : Recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. J Infect 2009 ; 58 : 3—14.

Colonization and Transmission of *Haemophilus influenzae* Type b (Hib)

Taketo OTSUKA & Minoru OKAZAKI

Department of Pediatrics, Sado General Hospital

Haemophilus influenzae type b (Hib) remains the leading cause of invasive bacterial infection in Japanese children. More than 110 countries that have included Hib conjugate vaccines in their routine vaccination programs have seen dramatical decrease in the incidence of Hib infections. In Japan, the vaccine has been introduced for voluntary immunization since December 2008 and has been provided free of charge only since January 2011.

This review reports the prevalence of Hib and its clones among healthy children and pediatric patients diagnosed with invasive or non-invasive Hib infections in Sado Island, Japan. Of 25 Hib isolates collected in this surveillance, 4 genotypic patterns (ST54-gBLPACR-III, ST54-gBLNAR-I/II, ST190-gBLNAS, and ST95-gBLPACR-I/II) were detected. These STs were double or triple-locus variants of each other. Under the same antimicrobial selective pressure, high prevalence of gBLPACR strain (76.0%) was confirmed in Hib isolates, while gBLPACR prevalence in nontypeable *H. influenzae* was very low (5.2%). These data suggested that each ST strain may be brought into Sado Island by different routes. We note that surveillance of healthy subjects to identify Hib carriers is important to understand their role in transmission of Hib.