

## 【総 説】

Haemophilus influenzae type b (Hib) の  
咽頭保菌のダイナミクス

いずみ 泉                      のぶ お 夫

キーワード：b型インフルエンザ菌，無莢膜インフルエンザ菌，  
咽頭保菌，結合ワクチン，集団防御（免疫）

## 要 旨

b型インフルエンザ菌（Hib）の伝播と病原性発揮は咽頭保菌から始まる。その知識は疾患の理解に繋がる。Hibの保菌率は乳児期より上昇し、幼児期～学齢期前に3～5%に達し、成人では小さくなる。患児周囲の小児の保菌率は高い。保菌期間は1ヶ月未満から何ヶ月にも及びうる。無莢膜株は分子疫学的に多数の型に細分類され、個々が短期間にダイナミックに保菌、除菌、再保菌されるが、Hibも多様性は無莢膜株より小さいが、同様のようである。保菌当初が発病の高リスク時と思われる。結合ワクチン接種乳幼児は保菌し難くなり、定期接種では地域の保菌率が下り、高齢者などワクチン非接種者の侵襲性疾患も減る（集団防御）。細菌ワクチンは病原菌の健康保菌者がある点で特殊であり、ワクチン不全の十分な監視と解析の態勢が求められる。

## はじめに

日本も2008年12月に多くの先進国に遅れること20年で乳幼児のb型インフルエンザ菌（Hib）ワクチンが開始され<sup>1)</sup>、2011年に定期化に向け進展してきた。

肺炎球菌結合ワクチンも含む莢膜細菌ワクチンは、対象病原菌の感染源が発症者ではなく、健康保菌者であり、保菌者となった児のごく一部が発

症する点で特殊である。

定期化後も少数ながらワクチン不全が出るに相違ない。咽頭細菌叢は複数の菌や菌株が生息し複雑で、不全の様相も、菌株交代や環境要因などが関与し、未知のところがある。

ワクチン不全の把握、原因究明、対応には、サーベイランス態勢の強化が必須であり<sup>1)</sup>、さらに、情報の理解には保菌に関わる知識が必要に相違なく、文献に当りまとめてみた。

## I. 無莢膜インフルエンザ菌の咽頭保菌

## 1. インフルエンザ菌 Hi はグラム陰性の多

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

形性短桿菌で、ヒトのみ(鼻)咽頭に保菌され、多くを占める無莢膜株は中耳炎、副鼻腔炎の原因菌になる。一部の株は多糖体莢膜に包まれ、その抗原性などから a ~ f の 6 血清型に分類される。ほぼ専ら b 型が重症侵襲性感染症を起こす<sup>2)</sup>。

保菌は病原菌が無症状で宿主に宿ることを言う。免疫反応は伴うことも、伴わないこともあり、短期、長期または間欠的、持続的など様々な場合がある。Hi は保菌者からの飛沫により直接または間接的(接触)に他者へ伝播され保菌される<sup>3,4)</sup>。

無莢膜株による中耳炎などはまず保菌から始まる。Hib による侵襲性感染症の場合も普通は発症時には咽頭保菌が確認され、そこから血中に入り、髄膜などの病巣に達する<sup>2,3,4,5,6,7)</sup>。非運動性の Hib が上皮、基底膜、上皮下組織、内膜を通過し血中に入る機序は未解明であるが、偶発的のようである<sup>3)</sup>。

**2. インフルエンザ菌の保菌** Hi は多くの健康小児の咽頭から検出され、検出率は60%にもなるが、大多数は無莢膜株である<sup>2,8)</sup>。

千葉県の子供健診時の調査では、保菌率は、生後1ヶ月13%、3~11ヶ月40%、1~3歳47%と加齢に伴い上昇した<sup>9)</sup>。入園後などに保菌率は高まる。

**3. インフルエンザ菌の細分類** 細分類は伝播経路、ワクチン不全の解析や疫学調査に必須で、かつては生物型や外膜蛋白(OMP)の性状が用いられた。近年は pulsed-field ゲル電気泳動法(PFGE)<sup>5,8)</sup>、多座位酵素電気泳動法(MLEE)や多座位 sequence 型決定(MLST)<sup>10)</sup>など分子疫学的手法で識別される。特に MLST は website 上で他施設との比較ができ、現時点の標準法とされる。

**4. 無莢膜型の保菌、除菌、再保菌** 3名の乳

児期から6歳前後までの計115検体のOMP解析では、3名とも無莢膜株を数ヶ月間保菌し、除菌され、新株を獲得した<sup>11)</sup>。それぞれから19~31株を得、それぞれ9~10種のOMP型からなり、新型の保菌獲得時は無症状であった。

出生児200名の生後2年間の各13回の鼻咽頭培養では、無莢膜株の点保菌率は生後6ヶ月まで上昇し、以降、約11%で安定したが、24ヶ月までに一度でも保菌した児は44%になった<sup>12)</sup>。OMP型解析による第1保菌の持続は1ヶ月以下~5ヶ月(90%は3ヶ月以下)に分布し、2年間で1~7種(平均2.2種)が保菌された。消失したOMP型の再保菌はないか<sup>11)</sup>、まれ<sup>12)</sup>であった。

フランスでの乳児~2歳の園児を対象とした半年間隔の2度の調査(Hib ワクチン接種率98.5%)では、延べ1,683名中671名(40%)が無莢膜株を、17名が莢膜株(e型0.6%、f型0.4%)を保菌していた<sup>8)</sup>。PFGE解析ができた663株中で366種の株が識別され、224種は1株のみを、142種は2~9株を認めた。両期の保菌株が同一の児は皆無であり、2期共に検出された株種は30%に過ぎなかった。

Hi は地域や園内へ単一株が広がるのではなく、複雑でダイナミックな過程を示す。

## II. b型インフルエンザ菌の保菌

### 1. 乳幼児、年長児、成人の点保菌率

日本と、ワクチン時代前の米英のHibの咽頭保菌率の報告を表に示した。全体で乳児は1.3%(18/1,364)、1~4歳児3.1%(100/3,198)、5~16歳3.4%(23/671)となる。Hibの保菌率は乳児期に上昇し、小児期は3~5%となり、成人では小さくなる<sup>3)</sup>。なお、永見ら<sup>9)</sup>の成績から、1~4歳のHi中に占めるHibの割合は7.8%となる

表 ワクチン使用前の健康小児におけるb型インフルエンザ菌の  
一時点の保菌率 下段；%

報告者 / 国 / 調査年	乳 児	1～4歳	5～8歳	9～16歳
Micaels 米国 <sup>13)</sup> 1975	5 / 284 (1) 1.8	18 / 520 3.5	9 / 170 5.3	4 / 136 2.9
Hamton 米国 <sup>14)</sup> 1982	11 / 624 1.8	13 / 821 (2) 1.6		
永見 日本 <sup>9)</sup> 1988	0 / 134	6 / 174 (3.4)	0 / 44	
McVernon 英国 <sup>15)</sup> (3) 1992		61 / 1531 (4.0)		
Kuroki 日本 <sup>16)</sup> 1992～1996	2 / 332 (0.6)	2 / 152 (1.3)		10 / 321 (3.1)

(1) 0～5ヶ月 0.7% (1/144)、6～11ヶ月 2.8% (4/144)

(2) 1～3歳 1.0% (7/717)、4歳 5.8% (6/104)

(3) 英国のルーチンワクチン実施年であるが、施行前の調査。

が、これは平均年齢2.3歳の下気道感染症例の咽頭培養の成績 (7.1～7.6%)<sup>17)</sup>と同様である。複数の無莢膜株と Hib (あるいは他型の莢膜株) との同時保菌もある<sup>18)</sup>。

5歳未満児10万人当りの Hib 髄膜炎の頻度は、ワクチン前の欧米10～30以上に対し、日本は4～13と小さいが<sup>1)</sup>、保菌率に差はない。

**2. 点保菌率の変動** 集団保育や兄弟の存在で保菌率が高まることがある。米国における侵襲性 Hib 感染症の発生の無い保育園での1981年前後の1年半の毎月の培養検査で、月齢が平均11.8ヶ月の園児66名と12名のスタッフの Hib 保菌率は0～23%と変動した (平均10%)<sup>19)</sup>。この間に一度でも陽性になった割合は、調査開始月齢で1.5～17ヶ月児6%、18～35ヶ月児71%、36～71ヶ月児48%、スタッフ8%であった。

別の保育所での1970年から10年間の同様の観察では、児の Hib 保菌率は87%の月で5%未満、11%の月で5～10%、1.6%の月で10～20%と変動した<sup>19)</sup>。

一過性に保菌率が高まる期間の日米差は明らかでない。

**3. 保菌の持続** 「多くの小児の Hib 保菌は一過性」とされ<sup>3)</sup>、前項の園児での持続は平均2.4ヶ月 (中央1.0ヶ月、幅1～7ヶ月) であるが<sup>19)</sup>、保菌児6名中4名が6ヶ月後も持続した報告もある<sup>20)</sup>。複数の菌種、菌株からなる咽頭細菌叢の培養検査は施設間の感度の差も問題になる<sup>3)</sup>。

Hib 髄膜炎の家族や施設内発生の報告では、保菌の持続は「months」<sup>21)</sup>や、「5名中2名は少なくとも8週」<sup>22)</sup>とされ、保菌した兄弟の60%が半年後、30%が1年後も持続した報告もある<sup>20)</sup>。

**4. Hib の細分類** 健康保菌者の生物型は主にI型で (93%など)<sup>19)</sup>、侵襲性疾患でも同様である (73%など)<sup>23)</sup>。OMP型やribo型も1種への偏りが大きく (86%と79%など)<sup>24)</sup>、疫学的解析はできない。PFGE、MLEE や MLST は識別能に優れる (Hib 49株を11型に細分類など)<sup>10)</sup>が、欧米では Hib 感染症がほぼ消滅した後に可能となっており、前項の長期保菌例が同一株によるか否か不明である。

### Ⅲ. 侵襲性 Hib 感染症児の周囲

**1. 高保菌率** 家族、施設内での複数罹患の場合

合の患児数は、全体の1~2%に過ぎない。しかし、発端例の入院直後の周囲の小児の保菌率は高い。複数発症の場合、保菌率は平均35% (4~100%)、1人の場合は平均14.5% (0~45%)に達する<sup>21)</sup>。率は低年齢で高く、乳児~4歳71%、5~10歳44%、11~20歳23%<sup>21)</sup>、あるいは、5歳未満54%、5歳以上18%<sup>20)</sup>とある。(成人は0のことが多いが<sup>21, 22)</sup>、母親20% (父親は稀)<sup>20)</sup>や、両親11%<sup>21)</sup>のこともある。

保菌率は12週後~24週後の方が高くなりうるし、入院治療により軽快した患児は、しばしば再保菌するが、その源は家族内保菌者と考えられる<sup>20)</sup>。

**2. 二次感染** 前項の状況では、第2の患児の発症率は高い(髄膜炎自体、小頻度で実数は少ない)。家族内調査の纏めでは、2歳未満児3.2%、2~3歳児1.2%と孤発例の率の200~400倍になるが、4~5歳児は0.06%で上昇はない<sup>21)</sup>。

第2例以降の発症は、発端例の入院後1週内に54%、30日以内に74%に認める。26%はその後で、11ヶ月後の例もあるが<sup>21)</sup>、長期化した保菌家族からの伝播と考えられる。

**3. 発端例の入院前の暴露** 「二次感染」と称するが、周囲の高保菌率と関連し、1)患児が病原菌を拡散する、他に、2)集団が何らかの理由で発端例の入院前に濃厚に菌の暴露を受けた、が考えられる<sup>3)</sup>。

2)を示す所見に、①入院直後は周囲の保菌率は高いが、非保菌児のその後の保菌獲得率は非常に緩徐(非保菌の兄弟は半数以上が少なくとも6ヶ月そのまま<sup>20)</sup>、入院後10日と30日の間の新たな保菌の獲得は非常に低率<sup>25)</sup>)、②発端例の入院直後の2歳以上の兄弟の抗莢膜抗体は保菌児では既に上昇しているが、非保菌児は感度以下<sup>20, 21, 25)</sup>がある。

日本の乳幼児院(2歳未満)でHib髄膜炎が出た際、周囲の15名中11名がHiを保菌していたが、PFGE法の内訳は、7名で患児と同一のHib株、他に3種のHia株、3種の無莢膜株であった<sup>18)</sup>。8ヶ月前のHiの保菌児は10名中1名のみで、間で施設内職員から何らかの機序でHiの濃厚な伝播が起きたと考えられた。また、6ヶ月間にHib髄膜炎が5名発症した約30名の慢性病棟で、後半の2名の患児は抗莢膜抗体の非保有と非保菌を確認後、3日目と32日目に発症した<sup>22)</sup>。特に後者は「保菌を獲得した当初が高リスク時」を示す事例と考えられる。

Hibの保菌の持続や除菌・再保菌(おそらく在る)も無莢膜株と同様、複雑でダイナミックと考えられる。保育所で連続発症したHib髄膜炎にも、PFGE法で同一株<sup>6)</sup>、異なる株<sup>7)</sup>の両者の報告がある。

**4. 保菌と抗莢膜自然抗体** 両者の関係は免疫学的記憶も関連しやや複雑であるが、概略、抗体は2歳以上の保菌で上昇し、非保菌と2歳未満の保菌では上昇しないか弱い。

**5. 予防内服** ワクチンが未だの時代、Hib感染児の4歳未満の兄弟や施設の児にリファンピンなどの予防内服が行われた<sup>21)</sup>。既保菌児の除菌効果は高いが、非保菌児の後の保菌予防効果はない。疾患の予防効果は議論があるが、実施するなら培養結果を待たず早急にする<sup>21)</sup>。家族には特に1週以内、さらには何ヶ月かの間、4歳未満の接触児が発熱時には必ず受診するよう教育する<sup>21)</sup>。

#### IV. 結合ワクチン接種後の保菌と集団防御

**1. 対照試験** 英国のルーチン接種直前の研究では、生後2, 3, 4ヶ月のワクチン接種児の保菌率は、隣接地域の非接種児を対照として、生後

6, 9, 12ヶ月の培養で1度でも陽性の児は(期間保菌率), 1.5%対6.3%, 生後12ヶ月時の点保菌率は0.5%対5.6%と接種児の保菌率は低下した<sup>26)</sup>。家族に保菌者がある児の期間保菌率も8.7%対31.3%と低下した。保菌者にワクチンを接種しても, 除菌が早まることはない<sup>26)</sup>。

**2. 集団防御(免疫)** 前項の調査では, ワクチン未接種の兄弟の同じ期間内の保菌率は6.6%対12%と兄弟でも低下した<sup>26)</sup>。皆接種を数年続けると5歳未満児の保菌率はほぼ0になる<sup>15)</sup>。

ワクチンの効果には, 集団全体の保菌率の低下によるところも大きく(herd immunity/effect 集団免疫・防御), 効果は接種の無い高齢者にも及ぶ。反面, 自然ブースターが無くなることになり, ブースター接種がないと効果は減しょうし, 全年齢層の監視が必要になる。

英国のブースター接種無し時代における接種児と非接種児の罹患率を特殊な方法で解析し(集団防御は両群で同じ), 集団防御抜きの正味のワクチンの効果は57~72%と計算された<sup>27)</sup>。普通, ルーチン接種施行前後を比較し, 100%近い効果とされるが, 大勢の接種でないとワクチン不全が増す恐れがある(自然ブースターにより心配ないかもしれない)。

## おわりに

本稿の執筆中に細菌ワクチンの定期化が決定された。一時立法によるが, 恒久化を信じたい。しかし, これで解決ではない。菌株交代などの諸問題があり, どのように不全児が出るか未知である。全数届け出は当然, サーベイランスの根本的改善が必要と考える。

## 文 献

- 1) 泉 信夫: 感染症動向調査からみた島根県における細菌性髄膜炎, 島根医学 31: 24-28, 2011
- 2) Crawford SE, Daum RS: Haemophilus influenzae. In; Kliegman RM et al (eds); Nelson textbook of pediatrics, 18th ed, Saunders, 2007
- 3) Barbour ML: Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b. Emerg Infect Dis 2: 176-182, 1996
- 4) Zhang Q, Finn A: Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. J Clin Pathol 57: 1015-1021, 2004
- 5) Saito M et al: Subtyping of Haemophilus influenzae strains by pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 37: 2142-2147, 1999
- 6) 阿部克昭ほか: 乳児保育施設で3ヶ月の期間において連続発症した同一株による Haemophilus influenzae type b 髄膜炎の2例. 感染症誌 81: 72-75, 2007
- 7) 星野 直ほか: 同一保育所で連続発症した, 異なる株による Haemophilus influenzae type b 髄膜炎の2例. 感染症誌 77: 631-634, 2003
- 8) Dabernat H et al: Haemophilus influenzae carriage in children attending French day care centers: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol 41: 1664-1672, 2003
- 9) 永見京子ほか: 抗血清含有培地を用いた小児鼻咽腔 Haemophilus influenzae type b 保菌率の検討. 日児誌 93: 2234-2242, 1989
- 10) Meats E et al: Characterization of encapsulated and nonencapsulated Haemophilus influenzae and determination of phylogenetic relationships by multilocus sequence typing. J Clin Microbiol 41: 1623-1636, 2003
- 11) Spinola SM et al: Epidemiology of colonization by nontypable Haemophilus influenzae in children: a longitudinal study. J Infect Dis 154: 100-109, 1986
- 12) Faden H et al: Epidemiology of nasopharyngeal colonization with nontypable Haemophilus influenzae in the first 2 years of life. J Infect Dis 172: 132-135, 1995

- 13) Michaels RH et al: Factors affecting pharyngeal *Haemophilus influenzae* type b colonization rates in children. *J Clin Microbiol* 4: 413-417, 1976
- 14) Hampton CM et al: Comparison of outer membrane protein subtypes of *Haemophilus influenzae* type b isolates from healthy children in the general population and from diseased patients. *J Clin Microbiol* 18: 596-600, 1983
- 15) McVernon J et al: Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 132: 765-767, 2004
- 16) Kuroki H et al: Nasopharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b among infants and children in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 39: 541-545, 1997
- 17) 成相昭吉, 小林慈典: 小児下気道感染症例の上咽頭由来インフルエンザ菌株におけるb型の頻度. *日児誌* 109: 726-729, 2005
- 18) Saito M et al: Clonal spread of an invasive strain of *Haemophilus influenzae* type b among nursery contacts accompanied by a high carriage rate of non-disease-associated strains. *J Med Microbiol* 49: 845-847, 2000
- 19) Murphy TV et al: Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b in children in a day care center without invasive disease. *J Pediatr* 106: 712-716, 1985
- 20) Michaels RH et al: Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b: a longitudinal study of families with a child with meningitis or epiglottitis due to *H. influenzae* type b. *J Infect Dis* 136: 222-228, 1977
- 21) Granoff DM et al: Spread of *Haemophilus influenzae* type b: recent epidemiology and therapeutic considerations. *J Pediatr* 97: 854-860, 1980
- 22) Glode MP et al: An outbreak of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in an enclosed hospital population. *J Pediatr* 88: 36-40, 1976
- 23) Mitsuda T et al: Molecular epidemiological study of *Haemophilus influenzae* serotype type b strains obtained from children with meningitis in Japan. *J Clin Microbiol* 37: 2548-2552, 1999
- 24) Muhlemann K et al: Molecular characteristics of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease during the period of vaccination in Switzerland: analysis of strains isolated between 1986 and 1993. *J Clin Microbiol* 34: 560-563, 1996
- 25) Glode MP et al: Effect of rifampin chemoprophylaxis on carriage eradication and new acquisition of *Haemophilus influenzae* type b in contacts. *Pediatrics* 76: 537-542, 1985
- 26) Barbour ML et al: The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 171: 93-98, 1995
- 27) Ramsay ME et al: Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 188: 481-485, 2003