

## 当院における過去 13 年間の侵襲性インフルエンザ菌感染症の検討

<sup>1)</sup> 横浜市立大学附属市民総合医療センター感染制御部, <sup>2)</sup> 同 臨床検査部, <sup>3)</sup> 同 薬剤部,  
<sup>4)</sup> 横浜市衛生研究所微生物検査研究課, <sup>5)</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学

清水 博之<sup>1)</sup> 木田沙緒里<sup>2)</sup> 杉山 嘉史<sup>2)</sup>  
 梶山聡一郎<sup>3)</sup> 松本 裕子<sup>4)</sup> 太田 嘉<sup>4)</sup>  
 築地 淳<sup>1)</sup> 宮島 栄治<sup>2)</sup> 伊藤 秀一<sup>5)</sup>

(平成 29 年 8 月 22 日受付)

(平成 29 年 12 月 18 日受理)

Key words: *Haemophilus influenzae*, vaccine, bacteremia, non-typeable

### 要 旨

2013 年に乳幼児へのインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) ワクチンが定期接種化された。以後、小児における侵襲性 Hib 感染症は激減した。しかし、新たに Hib ワクチンではカバーされない無莢膜型インフルエンザ菌 (non-typeable *H. influenzae*: NTHi) 感染症の台頭が危惧されている。このため、過去 13 年間に当院で経験した全年齢での侵襲性インフルエンザ菌感染症について検討を行った。2003 年 1 月から 2015 年 10 月の間に血液培養から *H. influenzae* が検出された 20 症例を解析対象とし、莢膜型別免疫血清を用いたスライドグラス凝集法および PCR 法で血清型別を決定した。患者年齢分布は小児 11 例 (年齢中央値 2 歳, 13 日~5 歳), 成人 9 例 (年齢中央値 71 歳, 29 歳~88 歳) であった。莢膜型を特定しえた小児 8 例は全例 b 型であり、小児例は全例 2010 年までに偏在していた。一方、成人 9 例中 8 例は 2012 年以降に偏在し、NTHi が 6 例、e 型が 1 例であった。感染臓器の内訳は、髄膜炎 5 例 (全例小児), 急性喉頭蓋炎 5 例 (全例小児), 肺炎 5 例 (全例成人), 胆管炎 3 例 (全例成人), 子宮内感染 1 例 (成人), 不明 1 例 (小児) であった。乳幼児に対する Hib ワクチンの普及後、乳幼児の侵襲性 Hib 感染症は激減した。一方で成人の髄膜炎、喉頭蓋炎以外の侵襲性 NTHi 感染症の顕在化が推測され、今後の動向に注意を払うべきと考えられた。

[感染症誌 92: 347~352, 2018]

### 序 文

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は菌体表面に莢膜を有する莢膜型と、有さない無莢膜型 (Non-typeable *H. influenzae*: NTHi) に分類される。莢膜型には a 型から f 型までの 6 種類の血清型があり、特に b 型 (Hib) は髄膜炎、菌血症をはじめ、急性喉頭蓋炎、化膿性骨髄炎、化膿性関節炎などの侵襲性感染症を、NTHi は気道感染症、中耳炎、副鼻腔炎などの局所的な非侵襲性感染症を引き起こしやすいと考えられてきた。

欧米から大幅に遅れて、2013 年によく本邦でも Hib ワクチンが定期接種となり、小児の Hib 感染症が激減した。しかし一方で、相対的に侵襲性 NTHi

感染症の増加が指摘されている<sup>1)2)</sup>。従来、局所感染症にとどまり、侵襲性感染症には至らないと考えられてきた NTHi が、Hib ワクチンが普及した現在、どのような動向を示しているのかを明らかにした。

### 対象と方法

#### 1. 対象

2003 年 1 月から 2015 年 12 月の 13 年間に横浜市立大学附属市民総合医療センター (病床数 726 床) で、血液培養から *H. influenzae* が検出された 20 症例を研究の対象とした。患者情報は電子診療録から後方視的に収集した。本研究は横浜市立大学 倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 B171000047)。

#### 2. 莢膜型解析

血液培養から得られた菌株を使用して、莢膜型別免疫血清を用いたスライドグラス凝集法および a~f 型の莢膜特異遺伝子に対する PCR 法によって血清型を

Table 1 Characteristics of patients with invasive *Haemophilus influenzae* infection, therapeutic agent, capsular serotype and antimicrobial susceptibility testing.

Case Number	year/month	age	Disease	Therapeutic agent		Outcome	serotype	Antimicrobial susceptibility testing							
				Empiric Therapy	Definitive Therapy			ABPC	SBT/ABPC	CTR	MEPM	BLNAS	BLNAR	BLPAR	BLNAR
1	2003/6	4y	meningitis	CTR + PIPC + CP	MEPM	Alive	type b	<0.25	S	-		S	<0.06	S	BLNAS
2	2003/6	0y3m	meningitis	CTR + PAMP/BP + FOM	CTR + CP + PIPC	Alive	type b	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2004/12	0y6m	meningitis	CTR + MEPM + CP	CTR	Alive	type b	2	I	4	R	<0.12	S	1	BLNAR
4	2005/12	3y	epiglottitis	CTR	CTR	Alive	type b	4	R	4	R	<0.12	S	0.5	S BLNAR
5	2006/10	1y	meningitis	CTR + PAMP/BP	CTR	Alive	type b	1	S	1	S	<0.12	S	0.25	S BLNAS
6	2007/7	13d	pyelonephritis	ABPC + CTR	CTR	Alive	Unknown	2	I	1	R	0.25	S	<0.12	S BLNAR
7	2007/9	2y	epiglottitis	CTR	CTR	Alive	type b	0.5	S	1	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS
8	2007/12	3y	epiglottitis	CTR	CTR	Alive	type b	4	R	4	R	0.5	S	0.5	S BLNAR
9	2009/2	85y	pneumonia	CTR	-	Dead	Unknown	0.5	S	<0.5	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS
10	2010/2	5y	meningitis	CTR + PAMP/BP	MEPM	Alive	type b	1	S	1	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS
11	2010/2	1y	epiglottitis	CTR + CLDM	CTR	Dead	Unknown	<0.12	S	<0.5	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS
12	2010/3	3y	epiglottitis	CTR	CTR	Alive	Unknown	4	R	>4	R	<0.12	S	0.5	S BLNAR
13	2012/5	60y	cholangitis	SBT/CPZ	SBT/CPZ	Alive	Non-typeable	4	R	2	R	0.25	S	0.25	S BLNAR
14	2012/11	70y	cholangitis	SBT/CPZ	SBT/CPZ	Alive	Unknown	0.25	S	<0.5	S	0.25	S	<0.12	S BLNAS
15	2013/8	88y	cholangitis	MEPM	CTX + MNZ	Alive	Non-typeable	4	R	4	R	<0.12	S	<0.12	S BLNAR
16	2014/4	71y	pneumonia	ST + LVFX	ST + ABPC	Alive	Non-typeable	1	S	1	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS
17	2015/1	64y	pneumonia	SBT/ABPC	SBT/ABPC	Dead	Non-typeable	>4	R	2	S	<0.12	S	<0.12	S BLPAR
18	2015/5	81y	pneumonia	MEPM + VCM	CTR	Alive	Non-typeable	2	I	2	R	<0.12	S	0.25	S BLNAR
19	2015/6	76y	pneumonia	CTR	ABPC	Alive	Non-typeable	0.25	S	<0.5	S	<0.03	S	<0.12	S BLNAS
20	2015/8	29y	intra-uterine infection	SBT/ABPC	CFPN-PI	Alive	type e	1	S	<0.5	S	<0.12	S	<0.12	S BLNAS

CTR, ceftriaxone; PIPC, piperacillin; CP, chloramphenicol; MEPM, meropenem; PAMP/BP, panipenem/betamipron; FOM, fosfomycin; ABPC, ampicillin; CLDM, clindamycin; SBT/CPZ, sulbactam/cefoperazone; CTX, cefotaxime; MNZ, metronidazole; ST, sulfamethoxazole-trimethoprim; LVFX, levofloxacin; SBT/ABPC, sulbactam/ampicillin; VCM, vancomycin; CFPN-PI, cefcapene-pivoxil; BLNAS,  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-sensitive; BLNAR,  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistance; BLPAR,  $\beta$ -lactamase producing ampicillin-resistance

同定した。莢膜特異遺伝子が陰性である株を無莢膜型と判定した。

### 3. 薬剤感受性試験

Micro Scan Walkaway 自動微量液体希釈法により薬剤感受性試験を行った。また  $\beta$  ラクターマーゼ産生の有無はニトロセフィン法で確認した。 $\beta$  ラクターマーゼ陰性、かつアンピシリンの MIC が  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を  $\beta$  ラクターマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-sensitive: BLNAS),  $\beta$  ラクターマーゼ陰性、かつアンピシリンの MIC が  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を  $\beta$  ラクターマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistance: BLNAR),  $\beta$  ラクターマーゼ陽性、かつアンピシリンの MIC が  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を  $\beta$  ラクターマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase producing ampicillin-resis-

tance: BLPAR) と定義した。

## 成 績

### 1. 感染臓器・莢膜血清型

対象となった 20 症例の概要を Table 1 に示す。患者年齢分布は小児 11 例 (年齢中央値 2 歳, 13 日~5 歳), 成人 9 例 (年齢中央値 71 歳, 29 歳~88 歳) であった。小児における臓器別感染症の内訳は、髄膜炎 5 例, 急性喉頭蓋炎 5 例, 尿路感染症 1 例であり, 成人では肺炎 5 例, 胆管炎 3 例, 子宮内感染 1 例であった (Fig. 1a, 1b)。莢膜血清型は小児で判明したものは全例が b 型であり, 成人では NTHi 6 例, e 型 1 例, 不明 2 例であった (Fig. 2a, 2b)。血液培養の菌株が保存されておらず, 血清型解析が実施できなかったものは不明とした。

### 2. 年次推移

症例数の年次推移を小児・成人別に Fig. 3 に示す。

Fig 1. Infected organs in children (a) and adults (b).

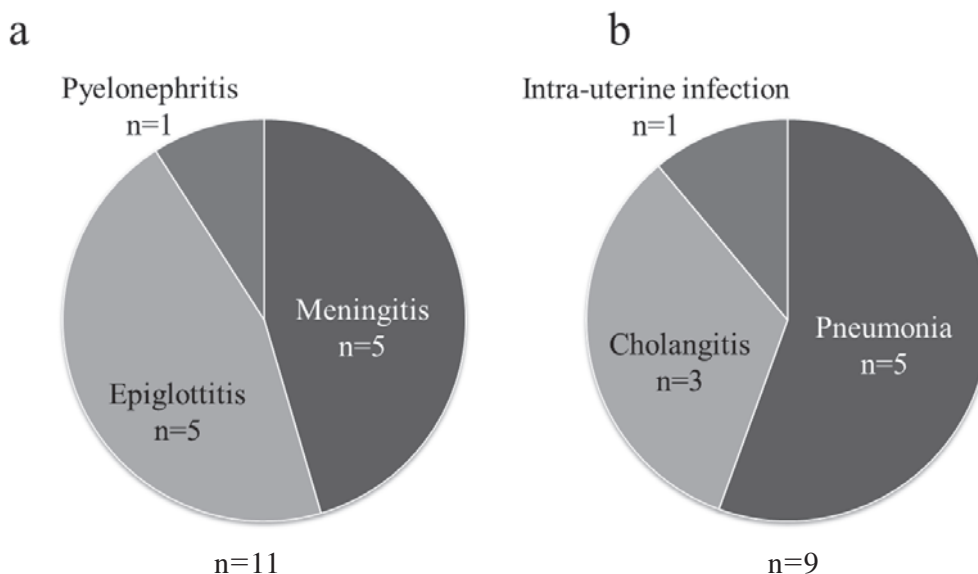
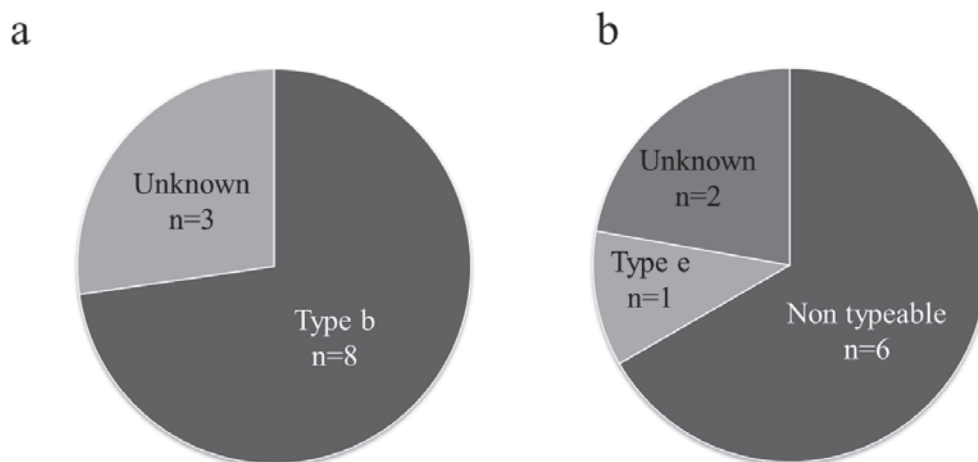


Fig 2. Capsular typing of *Haemophilus influenzae* in children (a) and adults (b).



小児例は全例が2010年までに偏在しており，Hib ワクチンの公費助成開始に伴うワクチン接種率増加により2011年以降の発症例はなかった。一方で成人の9例中8例は発症時期が2012年以降に偏在していた。

3. 薬剤感受性試験結果

BLNASは10例，BLNARは8例，BLPARは1例であった。MIC値が著しく高く，微生物検査室における汚染を疑う菌株が1例あり，判定不能とした。

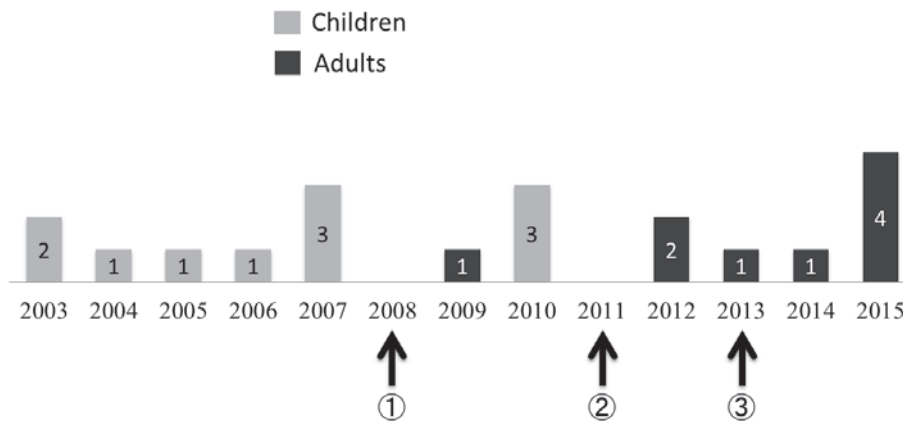
考 察

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症は乳幼児に対するHibワクチンの普及により激減した<sup>3)</sup>。一方で成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症では，特にNTHiが顕在化して認識されるようになった<sup>4)</sup>。

本邦では，欧米諸国より大幅に遅れて2008年12月ようやくHibワクチンが承認された。当初は任意

接種で，保護者の費用負担が大きく，接種率は低迷したが，2011年頃から各自治体によって公費助成が開始されると，急速に接種率が上昇し，2013年4月の予防接種法改正によりついに定期接種化された。その結果，欧米と同様に本邦のHibによる髄膜炎や急性喉頭蓋炎などの侵襲性感染症の罹患頻度は著しく減少した<sup>3)5)6)</sup>。

本研究においても小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者は2011年のHibワクチン公費助成開始後は皆無であった。しかし，b型以外のe型，f型，a型などの莢膜血清型を有する侵襲性インフルエンザ菌感染症の出現が国内外から報告されている<sup>7)8)</sup>。つまり肺炎球菌と同様に，serotype replacementがおり，今後はb型以外の莢膜血清型が増加する可能性が危惧される。

Fig 3. Trend of cases with invasive *Haemophilus influenzae* in children and adults.

- ① Approval of Hib vaccine in December, 2008.  
 ② Increase of Hib vaccination coverage due to public expense.  
 ③ Start of routine vaccination in April, 2013

先に Hib ワクチンが導入された諸外国において、Hib 感染症の減少とともに、前述の b 型以外の莢膜血清型に加えて NTHi の増加も指摘されている<sup>9)~11)</sup>。小児科領域では従来から、細菌性髄膜炎に関しては感染症法に基づく感染症発生動向調査における基幹定点として報告されていた。そして Hib ワクチン導入後、感染症法施行規則の改正に伴い、2013 年 4 月に侵襲性インフルエンザ菌感染症として全数把握対象疾患（5 類感染症）に追加された。従って細菌性髄膜炎に関しては Hib ワクチン導入前後の発生状況の推移の把握が可能である。一方で、成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は全数把握対象疾患に追加される以前の全国規模の網羅的なサーベイランスデータが存在しない。従って成人の侵襲性 NTHi 感染症の発生動向の詳細は不明である。2013~2014 年の本邦における Hib ワクチン導入後の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 7 症例の検討では、全例が NTHi による菌血症を伴った肺炎であったと報告されている<sup>4)</sup>。

本研究は単施設での検討ではあるが、血液培養から検出された全症例を網羅的に解析対象としており、Hib ワクチン導入前後での小児および成人の全年齢での侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生動向が示せたと考える。すなわち、対象期間中の 2013 年の Hib ワクチン定期接種化を転機として、それ以前は Hib による小児症例が侵襲性インフルエンザ菌感染症のメインであったものが、導入後は NTHi の成人症例をメインとして劇的に変化している。

本研究では小児の侵襲性 NTHi 感染症は認めなかったが、国内では幾つかの細菌性髄膜炎の報告例は存在する<sup>212)</sup>。今後、成人の侵襲性 NTHi 感染症の増加とともに、小児の侵襲性 NTHi 感染症も増加する

可能性はある。

本来局所感染症にとどまり病原性が低いと考えられてきた NTHi が侵襲性感染症を起こすに至った理由は、莢膜以外にもインフルエンザ菌による宿主に対する病原因子が多く存在するためかもしれない。また、NTHi は遺伝学的にも表現型的にも均一ではなく、菌株毎に多様性に富むとされ<sup>13)14)</sup>、たとえば宿主細胞への接着因子として働く HifA タンパクの高分子化合物である線毛や、Hia (*H. influenzae* adhesion), HMW (high molecular weight) 1, HMW2 など様々な病原因子を保有することと関連するかもしれない<sup>15)16)</sup>。

このような NTHi の遺伝的多様性は、気道粘膜に感染後に獲得される可能性が報告されている。気道粘膜上で NTHi が *H. haemolyticus* と共存すると、後者により前者が宿主の免疫系の監視から逃れる資質を獲得することが報告されている<sup>17)</sup>。

Hib ワクチンの導入前、侵襲性 NTHi 感染症の報告は稀であったが<sup>18)</sup>、Hib ワクチンの普及後にこれらが増加した要因として、ある血清型がワクチンにより抑制されると、ワクチンに含有されない血清型が増加する、いわゆる serotype replacement が挙げられる。ただし、ワクチン導入による上咽頭の血清型分布の変化を解析した報告では、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされない血清型が相対的に増加する傾向が本邦でも報告されているが<sup>19)</sup>、インフルエンザ菌では明らかではない<sup>20)21)</sup>。

また、NTHi の中にはもともと莢膜型由来の菌株であったが、何らかの理由で莢膜が脱落したため無莢膜型と判定されているものも含まれる<sup>22)</sup>。たとえば Hib の莢膜が脱落した株に対しては Hib ワクチンによる免疫誘導は期待できない。このような場合は、Hib ワ

クチンの普及により、かえってHib由来の莢膜脱落株が選択され増加した可能性がある<sup>22)</sup>。Cerquettiらは侵襲性感染症をおこしたNTHi 33株のうち、4株がHibの莢膜脱落株であったと報告している<sup>23)</sup>。ただし、今回解析した菌株の中でNTHiはすべて莢膜特異遺伝子が陰性であり、莢膜脱落株はなかったと考えられる。

また薬剤感受性に関してはBLNASとBLNARはいずれも9例で同数であった。欧米ではβラクタマーゼ産生がインフルエンザ菌のペニシリン耐性機序の主原因である。つまりBLPARが多くBLNARは少ないのに対し、本邦ではBLNARの分離頻度が高い特徴があり、これに合致する結果であった。ただし、経年的な変化や、莢膜型別の感受性結果に特定の傾向は認めなかった。

侵襲性NTHi感染症が増加した要因は上記のように幾つかの仮説があるが、いずれにしてもHibワクチン対象である小児ではなく、Hibワクチンを接種していない成人で増加していることは大変興味深い。この理由は不明であるが、今後は小児だけでなく成人も含めた咽頭定着細菌叢の血清型や保有する病原因子の差異を解析することで明らかになるかも知れない。

本研究は大学病院単一施設の検討であり、症例数が限られており、また基礎疾患の偏りが存在する可能性がある。多施設で症例集積を行うことで、侵襲性インフルエンザ菌感染症の本邦での動向が検討でき、今後の課題である。

### 結 論

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症は乳幼児に対するHibワクチンの普及により激減した。一方でNTHiによる成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の台頭が認識された。今後もb型以外の莢膜血清型の侵襲性インフルエンザ菌感染症や、NTHi感染症が増加するものと予想され、症例蓄積、動向監視が重要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

- 1) 西順一郎：侵襲性 non-typable *Haemophilus influenzae* 感染症. IASR 2013 ; 34 : 188—9.
- 2) 大西智子：無莢膜型インフルエンザ菌による硬膜下膿瘍合併細菌性髄膜炎の1例. 小児感染免疫 2015 ; 27 : 107—12.
- 3) 10 道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価. IASR 2013 ; 34 : 194—5.
- 4) 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と原因菌の特徴. IASR 2014 ; 35 : 232—3.
- 5) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, *et al.* : Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in

- the Hib vaccine era. JAMA 1993 ; 269 : 221—6.
- 6) 侵襲性インフルエンザ菌感染症. IASR 2013 ; 34 : 185—6.
- 7) 大原亜沙実, 清水博之, 原 良紀, 福島亮介, 佐近琢磨, 船曳哲典, 他：Hib ワクチン3回接種後に発症したインフルエンザ菌f型髄膜炎の1例. 日小児会誌 2014 ; 118 : 1079—84.
- 8) Ulanova M, Tsang RS : *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. The Lancet infectious diseases 2014 ; 14 : 70—82.
- 9) Agrawal A, Murphy TF : *Haemophilus influenzae* infections in the *H. influenzae* type b conjugate vaccine era. J Clin Microbiol 2011 ; 49 : 3728—32.
- 10) MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, Mair R, Baumbach J, Bennett N, *et al.* : Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989-2008. Clin Infect Dis 2011 ; 53 : 1230—6.
- 11) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R : Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia : non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. Int J Infect Dis 2011 ; 15 : e 167—73.
- 12) 阿部克昭, 星野 直, 藺牟田直子, 西順一郎, 石和田稔彦 : *Haemophilus influenzae* BLNAR 無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した1歳女児例. 感染症誌 2014 ; 88 : 291—6.
- 13) Erwin AL, Nelson KL, Mhlanga-Mutangadura T, Bonthuis PJ, Geelhood JL, Morlin G, *et al.* : Characterization of genetic and phenotypic diversity of invasive nontypeable *Haemophilus influenzae*. Infect Immun 2005 ; 73 : 5853—63.
- 14) Erwin AL, Smith AL : Nontypeable *Haemophilus influenzae* : understanding virulence and commensal behavior. Trends Microbiol 2007 ; 15 : 355—62.
- 15) St Geme JW 3rd, Cutter D : The *Haemophilus influenzae* Hia adhesin is an autotransporter protein that remains uncleaved at the C terminus and fully cell associated. J Bacteriol 2000 ; 182 : 6005—13.
- 16) St Geme JW 3rd, Kumar VV, Cutter D, Barenkamp SJ : Prevalence and distribution of the hmw and hia genes and the HMW and Hia adhesins among genetically diverse strains of nontypeable *Haemophilus influenzae*. Infect Immun 1998 ; 66 : 364—8.
- 17) Mukundan D, Ecevit Z, Patel M, Marrs CF, Gilsdorf JR : Pharyngeal colonization dynamics of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus haemolyticus* in healthy adult carriers. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 3207—17.
- 18) 石和田稔彦, 金子慎一, 会沢治朗, 黒木春郎, 河野陽一：最近の本邦における小児 *Haemophilus influenzae* 無莢膜株全身感染症の頻度. 感染症

- 誌 2003 ; 77 : 1—4.
- 19) 成相昭吉, 内村 暢, 金高太一, 岩澤堅太郎, 藤原 祐, 鈴木紗弓, 他 : 7 価肺炎球菌結合型ワクチン普及による乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の変化. 小児感染免疫 2014 ; 26 : 213—9.
- 20) Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, Pekkanen E, *et al.* : Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. The Journal of infectious diseases 1991 ; 164 : 982—6.
- 21) Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DW, Moxon ER : The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. The Journal of infectious diseases 1995 ; 171 : 93—8.
- 22) Hoiseth SK, Connelly CJ, Moxon ER : Genetics of spontaneous, high-frequency loss of b capsule expression in *Haemophilus influenzae*. Infect Immun 1985 ; 49 : 389—95.
- 23) Cerquetti M, Ciofi degli Atti ML, Renna G, Tozzi AE, Garlaschi ML, *et al.* : Characterization of non-type B *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. The HI Study Group. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 4649—52.

### The Analysis of Invasive *Haemophilus influenzae* Infections During the Past Thirteen Years

Hiroyuki SHIMIZU<sup>1)</sup>, Saori KIDA<sup>2)</sup>, Yoshifumi SUGIYAMA<sup>2)</sup>, Soichiro SUGIYAMA<sup>3)</sup>, Yuko MATSUMOTO<sup>4)</sup>, Yoshimi OTA<sup>4)</sup>, Jun TSUKIJI<sup>1)</sup>, Eiji MIYAJIMA<sup>2)</sup> & Shuichi ITO<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Infection Prevention and Control, <sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine and Clinical Investigation and <sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Yokohama City University Medical Center,

<sup>4)</sup>Yokohama City Institute of Public Health, <sup>5)</sup>Yokohama City University Graduate School of Medicine, Pediatrics

Since the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugated vaccine for infants, the incidence of invasive Hib disease in children has decreased dramatically, while non-typeable and capsulated strains other than serotype b which were not contained in the Hib vaccine were thought to be increasing. We have studied invasive *H. influenzae* disease of all age group who visited our hospital. A total of 20 patients were included as analysis objects between January 2003 and October 2015. Of the 20 patients, 11 (median age 2 years old, range 13 days-5 years old) were children and 9 (median age 71 years old, range 29-88 years old) were adults. All pediatric cases were documented before 2010, in which the analyzed capsular typing of those were all type b. However 8 of 9 cases of adult patients occurred after 2012 and the capsular typing of these cases was non-typeable *H. influenzae* (NTHi) (6 cases), type e (1 case) and unknown (2 cases). Infected organs were meningitis (5 cases), pneumoniae (5 cases), epiglottitis (5 cases), cholangitis (3 cases) and intra-uterine infection (1 case). Invasive NTHi infection may have increased after the routine vaccination with the Hib vaccine for infants.