

[総 説]

小児侵襲性 GBS 感染症の疫学調査から見えてきた課題

石和田稔彦・竹内典子・大楠美佐子

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

(令和 6 年 10 月 25 日受付)

10 年以上にわたり実施している千葉県における小児侵襲性 B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) 感染症の臨床的・細菌学的検討の解析結果を基に、新生児 GBS 感染症予防の適正化について考察した。小児侵襲性 GBS 感染症罹患率は、小児へのインフルエンザ菌 b 型ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンが普及した現在、小児侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症よりも高くなっている。予後に関しては、小児侵襲性 GBS 感染症の約 25% が、神経学的後遺症を残すか死亡していた。髄膜炎を含む新生児の侵襲性 GBS 感染症予防のための GBS 陽性妊婦に対する分娩時抗菌薬投与は、早発型 GBS 感染症予防に一定の効果が認められているものの、全ての早発型 GBS 感染症の予防は困難であり、標準化した母体 GBS スクリーニング検査法の導入が必要である。また、遅発型 GBS 感染症予防のための妊婦へのワクチン接種についても今後検討していく必要があり、分離菌の血清型解析を実施していくことが重要である。また、耐性遺伝子解析を含めた薬剤感受性モニタリングを行い、最適な抗菌薬治療指針を提示していくことも必要である。

Key words: B 群レンサ球菌, 侵襲性感染症, 疫学, 妊婦スクリーニング, ワクチン

はじめに

小児の侵襲性細菌感染症（血液や髄液などの無菌部位から細菌が検出される感染症）の原因菌は、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン導入と定期接種化により、大きく変化した¹⁾²⁾。原因菌として、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* が減少する一方で、予防ワクチンの存在しない *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus: GBS) の割合は相対的に増加し、現在、小児の細菌性髄膜炎の原因菌の 1 位となっている³⁾。本総説は、第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会で取り上げられたパネルディスカッション「新生児 GBS 感染症予防の適正化」での発表内容を取りまとめたものとなっている。本稿では、私たちが千葉県において継続して行っている小児侵襲性 GBS 感染症の疫学調査により、明らかになった問題点と今後取り組むべき課題について概説する。

1. 日本における小児細菌性髄膜炎に対する予防ワクチンの導入状況

細菌性髄膜炎は、最も重症な感染症の病型である。髄膜炎は発熱、頭痛、悪心、嘔吐、意識障害、けいれんなどを主訴とし、項部硬直などの症状を認めるとされるが、乳幼児では、典型的な症状を呈さないことも多く、早期診断が困難である。Hib ワクチンや肺炎球菌結合型ワクチンなどの小児細菌性髄

膜炎を予防するワクチンが国内に導入される直前の小児細菌性髄膜炎全国アンケート調査結果では、原因菌の中で、GBS の割合は *H. influenzae* (57%), *S. pneumoniae* (19%) に次いで 3 位で全体の 9% となっていた⁴⁾。図 1 に国内での小児への髄膜炎等の侵襲性細菌感染症予防ワクチン導入状況を示す。2008 年 12 月に Hib ワクチンが、2010 年に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) がまず、任意接種ワクチンとして導入され、全国的な公費助成制度を経て、2013 年 4 月に両ワクチンは定期接種化された。Hib ワクチンは、2024 年 4 月以降は 5 種混合ワクチンに代わり、定期接種として継続されている。PCV7 は、13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に代わり、2024 年 4 月には 15 価肺炎球菌ワクチン (PCV15) も定期接種ワクチンに加わり、同年 10 月からは、PCV13 に代わり 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) が定期接種化された。この他、2015 年からは 4 価結合型髄膜炎菌ワクチンが導入されたが、GBS に対するワクチンは、現状では実用化されているものはない。

2. 侵襲性 GBS 感染症届出の課題

細菌性髄膜炎は、感染症法の 5 類基幹定点把握疾患であり、主要な細菌性髄膜炎の全国の罹患数や罹患率の把握は困難であった。しかしながら、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* に関しては、Hib ワクチンと PCV7 の定期接種化に伴い、2013 年 4 月から侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症が 5 類全数把握疾患に指定されたことから、全国の罹患患者数と罹患率の把握が可能となっている。しかしながら、侵襲性 GBS 感染症は、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の一部として含まれる形となっており、乳幼児では届出基準⁵⁾を満たさない症例が多いことから、全数把握が困難であるという課題がある。

著者連絡先：(〒260-8673) 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野
石和田稔彦
TEL: 043-226-2799
FAX: 043-226-2786
E-mail: ishiwada@faculty.chiba-u.jp

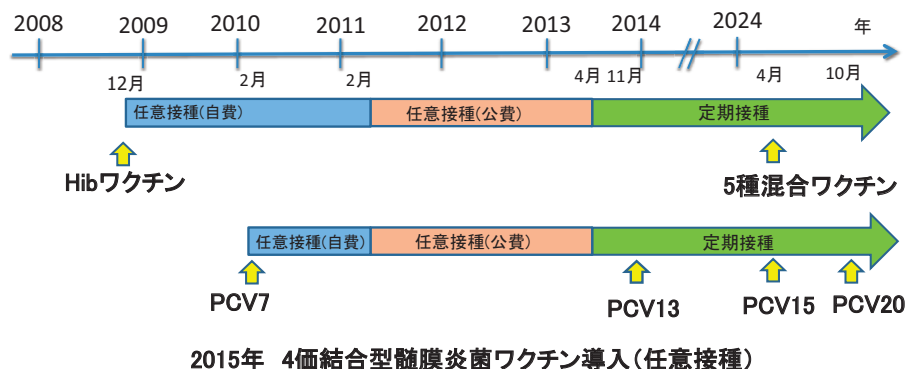


図1. 小児への髄膜炎等の侵襲性細菌感染症予防ワクチン導入状況

Hib：インフルエンザ菌 b 型，PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン，PCV13：13 価肺炎球菌結合型ワクチン，PCV15：15 価肺炎球菌結合型ワクチン，PCV20：20 価肺炎球菌結合型ワクチン
2024 年 10 月以降の定期接種ワクチンは PCV15 と PCV20 である。

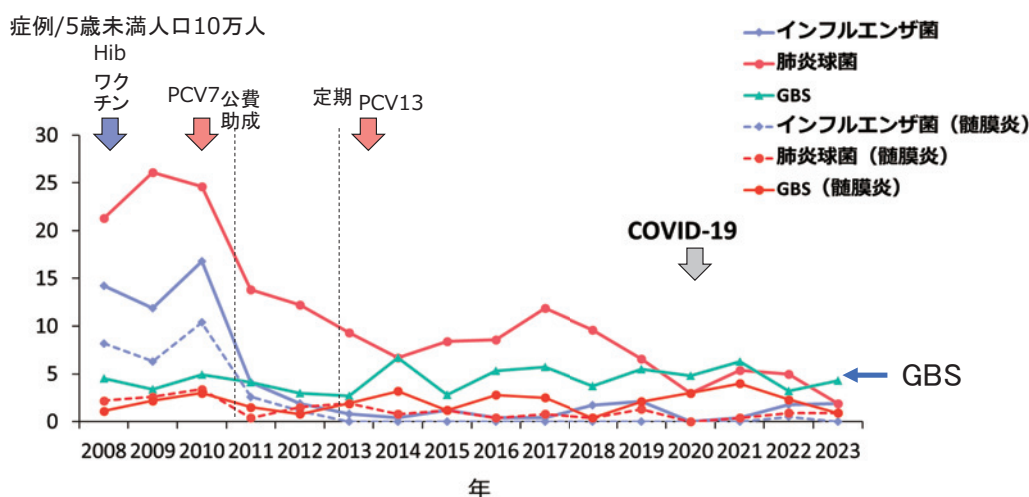


図2. 各侵襲性感染症の罹患率の年次推移（＜5歳）

Hib：インフルエンザ菌 b 型，PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン，PCV13：13 価肺炎球菌結合型ワクチン
侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症は減少，侵襲性 GBS 感染症は横ばいで COVID-19 の影響も認められていない。

3. 千葉県における小児侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌・GBS 感染症罹患状況調査

千葉県における *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, GBS による侵襲性感染症の罹患率および分離細菌の血清型を検査し，Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン定期接種化による効果を調べる目的で，私たちは，現在，疫学調査研究を継続的に行っている。本研究は，2008 年から開始された厚生労働科学研究事業研究班（神谷班，庵原・神谷班），日本医療研究開発機構研究班（菅班）の 1 道 9 県（北海道，福島，新潟，千葉，三重，岡山，高知，福岡，鹿児島，沖縄）を対象とした 15 歳未満の小児侵襲性細菌感染症の人口ベースのアクティブサーベイランスの一環として実施されており，その研究成果の一部は広く公開されている⁶⁾。

千葉県では，千葉県内で小児・新生児の入院施設を有する 55 施設と千葉県周辺で小児の入院施設を有する 11 施設を対象に調査を実施している（調査機関数は年により若干変動する）。2008 年 1 月～2023 年 12 月の期間に診断した生後 0 日～15 歳未満の *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, GBS による侵

襲性感染症発生時に報告書および菌株送付を依頼し，半年毎に後方視的なアンケート調査を実施し，それらを集計し検討した。千葉県の人口は，2023 年 4 月 1 日現在，総人口 6,307,470 人，5 歳未満人口 211,248 人であり，全国（4,169,000 人）の約 5% を占めている。千葉県内侵襲性 GBS 感染症の診断名・年次推移をみると，菌血症と髄膜炎が主体で，年間 7～19 人の発症数となっており，5 歳未満小児 10 万人あたりの罹患率は，2.7～6.7 で COVID-19 流行後も減少していなかった。図 2 に侵襲性インフルエンザ菌感染症，侵襲性肺炎球菌感染症，侵襲性 GBS 感染症の年次推移を示す。ワクチンが導入された侵襲性インフルエンザ菌感染症，侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は低下したが，侵襲性 GBS 感染症の罹患率は横ばいで，現在，3 菌種の中で最も高い罹患率になっていることがわかる。

4. 小児侵襲性 GBS 感染症の疫学と細菌特性 千葉県における 2010 年から 2020 年の検討⁷⁾

私たちは，千葉県における小児侵襲性 GBS 感染症に関し

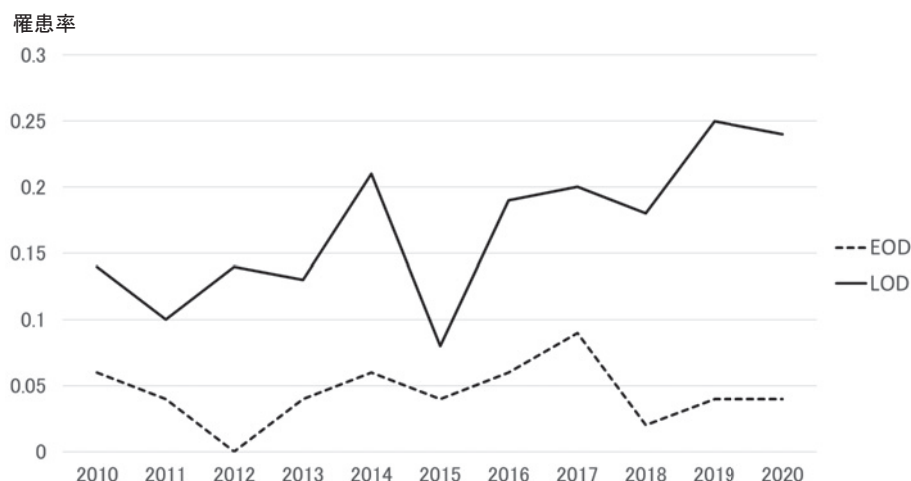


図3. EOD/LOD の罹患率の推移

EOD : early-onset disease, LOD : late-onset disease, 罹患率は1,000 出生あたりの罹患数
 年次推移をみると、EOD が横ばいに対して LOD が増加していた。

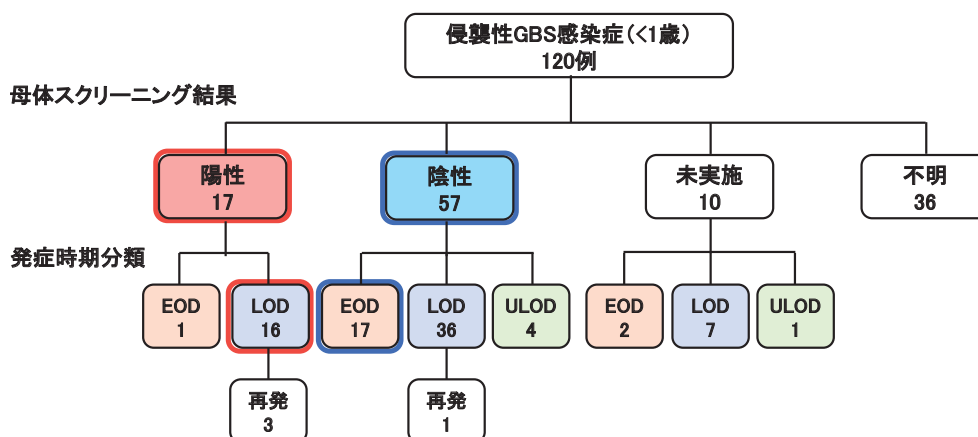


図4. 侵襲性 GBS 感染症 (<1 歳) と母体スクリーニングの状況

EOD : early-onset disease, LOD : late-onset disease, ULOD : ultra late-onset disease
 母体 GBS 陽性の LOD, 母体 GBS 陰性の EOD/LOD が問題と考えられる。

て臨床情報と菌株を収集し解析した。2016 年以降は、母体のスクリーニング部位および培養方法についても調査した。菌株解析については、血清型同定, Multi-locus sequence typing (MLST) 解析, 薬剤感受性試験を実施した。検討期間中 (2010 年～2020 年), 全 127 エピソード, 123 患者が認められ, うち 4 人 (3.3%) が再発例であった。127 エピソード中, 124 エピソード (120 人) は 1 歳未満であった。侵襲性 GBS 感染症 (<1 歳) を発症時期別に分類すると, 発症時期不明例を除くと, 日齢 0～6 に発症する early-onset disease (EOD) は 23 例, 日齢 7～89 に発症する late-onset disease (LOD) は 86 例, 日齢 90 日以降に発症する ultra late-onset disease (ULOD) は 10 例であった。罹患率を (1,000 出生あたりの罹患数) で換算すると, EOD は 0.04, LOD は 0.17, ULOD は 0.02 となった。罹患率は他の全国調査と同程度であり, LOD が EOD よりも高いのが国内の現状である⁸⁾。2011～2020 年の状況についての年次推移をみると EOD が横

ばいに対して LOD が増加していた (図 3)。予後については, 不明例 11 例 (9.2%) を除くと, 治癒は 81 例 (67.5%), 後遺症 21 例 (17.5%), 死亡 7 例 (5.8%) となっていた。このように現状でも予後判明例の約 4 分の 1 が, 神経学的後遺症を残している例や死亡例であった。以上をまとめると, 小児侵襲性 GBS 感染症の罹患率は変化がなく, LOD が主体となっているが, EOD は完全にはなくなっていない, また, 新生児と乳児期早期が主体の予後不良な疾患である。

5. 侵襲性 GBS 感染症 (<1 歳) と母体スクリーニングの関連

母体の GBS スクリーニングと分娩時の抗菌薬投与は, 侵襲性 GBS 感染症 EOD 予防に有効であり, 現在多くの国で導入されている⁹⁾¹⁰⁾。図 4 に千葉県における侵襲性 GBS 感染症と母体スクリーニングの状況について示す。母体 GBS スクリーニングに関して, 現在の日本の産婦人科診療ガイドラ

インでは妊娠 35~37 週に、膣・直腸からの検体を用い選択培地を使用することを推奨している。私たちの調査結果(2016 年以降 1 歳未満の 60 例)では、母体スクリーニング部位としては、膣培養のみが多く、非選択培地使用が主体であった。母体陰性の EOD 発症例はガイドラインの遵守率の低さが一因と考えられ、課題としてあげられる。また、より正確なスクリーニング検査の導入も求められる¹²⁾。

6. 侵襲性 GBS 感染症の血清型分布

千葉県内の GBS 感染症の血清型としては、68 株に関して検討され、III 型が最も多く、全体の 61.8% を占め、次いで Ia 型 27.9% で、この 2 つの血清型で 90% 以上を占めていた。その他 Ib 型、IV 型、V 型を少数認めた。全国調査結果でも同様であり、国内の小児侵襲性 GBS 感染症の血清型の主体は、現在 EOD、LOD 共に III>Ia>Ib の順と考えられた。一方妊婦保菌の GBS 血清型はより多様性がある⁸⁾。小児に対して重症感染症を惹起しやすい血清型は限定的であり、その特定と病原性の解析も重要な課題であると考えられる。

7. 抗菌薬感受性と薬剤耐性の現状

私たちの検討した小児侵襲性感染症由来 GBS 株は全てペニシリン G 感性であった。アンピシリン (ABPC)、セフトキシム (CTX)、メロベネム、バンコマイシンに対してもすべて感性であったが、エリスロマイシン (57.4%)、クリンダマイシン (29.4%) については耐性菌が認められた⁷⁾。国内では、世界で初めて成人由来株でペニシリン耐性菌の報告¹³⁾があり、その後、世界各地で報告がなされている。ペニシリン耐性機序はペニシリン結合蛋白 (PBP) 2X の遺伝子変異が主体であることから、セファロsporin 系薬剤の感受性低下も認められる¹⁴⁾。新生児由来株についてはモザンビークからペニシリン耐性菌の報告がなされている¹⁵⁾。また、国内で、ペニシリン感性だが PBP2X 遺伝子に変異を認める GBS 株が妊婦の膣から分離されており¹⁶⁾、GBS の薬剤感受性については今後厳重な監視が必要である。なお、私たちの疫学調査で収集した GBS 株の MLST 解析結果では、血清型 III の Sequence type (ST) 17, ST335, 血清型 Ia の ST23 といった特定の ST 型が多く、これらの ST 型ではマクロライド耐性菌の割合も高かった。

8. 侵襲性 GBS 感染症に対する治療

私たちの調査において、侵襲性 GBS 感染症に対する初期抗菌薬療法としては、ABPC と CTX の併用が 41.1% と最も多く、ついで ABPC 単剤 11.3%、ABPC とゲンタマイシン (GM) の併用 6.5% の順となっていたが、その他様々な抗菌薬が単独あるいは併用で用いられていた。Ebara らは、細胞内に侵入する GBS に対して、ABPC に GM を併用すると細菌の殺菌活性が増強することを *in vitro* の実験系で示している¹⁷⁾。実際、海外の成書では、侵襲性 GBS 感染症が疑われる場合の初期抗菌薬として ABPC+GM が推奨されている¹⁸⁾が、国内のガイドライン等では、GBS 髄膜炎に対して、併用療法は明確には推奨されていない¹⁹⁾²⁰⁾。標準的な侵襲性 GBS 感染症の治療における GM 併用の位置づけの明確化も今後の課題であろう。なお、GBS 髄膜炎に対するステロイ

ド使用に関しては、現状では推奨されていないが、私たちの調査で予後の判明している髄膜炎 51 例について、ステロイド使用の有無と予後の関係を解析したところ、ステロイドが使用されていた 16 例のうち、3 例死亡、3 例が後遺症を残していた。一方、ステロイドを使用していなかった 35 例では、2 例死亡、12 例が後遺症を残しており、ステロイド使用と予後に関しては、有意差は認められていなかった。

9. GBS ワクチンによる予防

前述したように GBS 陽性妊婦に対する分娩時の抗菌薬投与による予防は一定の効果はあるものの、限定的である。EOD、LOD を予防するためには、新生児への接種では間に合わないため、妊婦に対してワクチンを接種することで新生児や乳児期早期の GBS 感染症を予防する Maternal immunization が必要となる。現在、複数のワクチンが開発中である²¹⁾。開発中のワクチンの 1 つである 3 価蛋白結合型ワクチン (血清型 Ia・Ib・III 含有) に関しては、南アフリカにおける臨床試験が 60 人の非妊婦と 320 人の妊婦対象に行われ、妊婦・非妊婦共に特異抗体は誘導され、安全性に問題はなかったと報告されている²²⁾。また、同じく南アフリカにおいて進行中の 6 価蛋白結合型ワクチン臨床試験 (Phase II) におけるワクチンの安全性、免疫原性に関する検討では、360 人の妊婦が対象 (ワクチン接種群 40 人ずつ 6 種類、コントロール群 120 人) となり、安全性に関しては、アルミアジュバント含有ワクチン接種群で局所反応が強く認められた。児に認められた主な有害事象は、軽度の先天異常 (臍ヘルニアおよび先天性真皮メラノサイトーシス) であった。ワクチンは、含まれる 6 種類全ての血清型 (血清型 Ia, Ib, II, III, IV, V) に対して母体の抗体反応を誘導し、最も免疫原性の良いワクチン接種により、乳児の期待される血清型別抗体価は 57~97% 獲得された²³⁾。以上のような状況から、近い将来 GBS ワクチンが実用化されることが期待されるが、国内へ導入する際には、妊婦および妊婦の家族、妊婦に関わる医療従事者への啓発が課題となる。また、定期接種化を検討する際には、費用対効果分析が必要となることから、正確な罹患率の把握を継続すると共に、疫学調査を通じて侵襲性 GBS 感染症の疾病負荷を詳細に解析することも求められる。

おわりに

小児侵襲性 GBS 感染症の疫学調査から見てきた課題を示す。①GBS は、小児の侵襲性細菌感染症として最も頻度が高く、約 4 分の 1 が神経学的後遺症を合併もしくは死亡していた。②侵襲性 GBS 感染症の LOD は経年的に増加している。③母体陽性の LOD、母体陰性の EOD/LOD が多く、妊婦 GBS スクリーニング検査においてガイドラインの適正化と遵守率の向上、より正確なスクリーニング検査法の開発が求められる。④治療に使用される抗菌薬は多岐にわたっており、最適な抗菌薬治療指針が必要である。⑤開発中の GBS ワクチンの国内導入を検討するうえで、小児侵襲性感染症由来 GBS 株の血清型解析は重要である。また、⑥耐性遺伝子解析も含めた薬剤感受性モニタリングを継続して行っていく必要がある。

謝辞：千葉県における小児細菌性侵襲性感染症の調査にご協力いただいている医療機関の皆様へ深謝いたします。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Suga, S., B. Chang, K. Asada, et al. 2015. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 33: 6054-6060.
- 2) Suga, S., N. Ishiwada, Y. Sasaki, et al. 2018. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine* 36: 5678-5684.
- 3) Shinjoh, M., Y. Yamaguchi, M. Furuichi, et al. 2020. Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan, 2016-2018 — *S. agalactiae* has been the most common pathogen. *J. Infect. Chemother.* 26: 1033-1041.
- 4) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, 他. 2010. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). *感染症誌* 84: 33-41.
- 5) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html> 2024年10月13日現在.
- 6) 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報.
<https://ipd-information.com/> 2024年10月13日現在.
- 7) Takeuchi, N., B. Chang, K. Takeshita, et al. 2022. Epidemiology and bacterial characteristics of invasive group B streptococcus disease: a population-based study in Japan in 2010-2020. *Epidemiol. Infect.* 150: e184.
- 8) Matsubara, K., M. Shibata. 2024. Group B streptococcal disease in infants in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 43: e3-e10.
- 9) Verani, J.R., L. McGee, S.J. Schrag, et al. 2010. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 59: 1-36.
- 10) Nanduri, S.A., S. Petit, C. Smelser, et al. 2019. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatrics* 173: 224-233.
- 11) 産科婦人科診療ガイドライン 産科編 2023 CQ603 正期産新生児の早発型B群溶血性レンサ球菌 (GBS) 感染症を予防するためには? p. 302-304.
https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2023.pdf 2024年10月13日現在.
- 12) Tanno, D., K. Saito, Y. Tomii, et al. 2024. A multicenter study on the utility of selective enrichment broth for detection of group B Streptococcus in pregnant women in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 77: 68-74.
- 13) Kimura, K., S. Suzuki, J. Wachino, et al. 2008. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2890-2897.
- 14) Kitamura, M., K. Kimura, A. Ido, et al. 2019. Relatively high rates of cefotaxime- and ceftriaxone-non-susceptible isolates among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 74: 931-934.
- 15) Sigauque, B., M. Kobayashi, D. Vubil, et al. 2018. Invasive bacterial disease trends and characterization of group B streptococcal isolates among young infants in southern Mozambique, 2001-2015. *PLoS One* 13: e0191193.
- 16) Moroi, H., K. Kimura, T. Kotani, et al. 2019. Isolation of group B Streptococcus with reduced β -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg. Microbes. Infect.* 8: 2-7.
- 17) Ebara, Y., M. Morozumi, M. Sato, et al. 2017. Enhancement of bactericidal activity against group B streptococci with reduced penicillin susceptibility by uptake of gentamicin into cells resulting from combination with β -lactam antibiotic. *J. Infect. Chemother.* 23: 312-318.
- 18) Pannaraj, P.S., C.J. Baker. 2019. Group B streptococcal infections. p. 823-834. In: Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, Eighth edition. ELSEVIER, Philadelphia, USA.
- 19) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku_2014.html 2024年10月14日現在.
- 20) 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 2023. III 細菌性髄膜炎 C 市中発症髄膜炎—小児の髄膜炎. p. 42-46, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023, 杏林舎, 東京.
- 21) 松原康策, 芝田明和. 2022. 小児期B群レンサ球菌感染症の現状と残された課題. *小児感染免疫* 34: 219-235.
- 22) Madhi, S.A., C.L. Cutland, L. Jose, et al. 2016. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 16: 923-934.
- 23) Madhi, S.A., A.S. Anderson, J. Absalon, et al. 2023. Potential for maternally administered vaccine for infant Group B Streptococcus. *N. Engl. J. Med.* 389: 215-227.

Issues identified through epidemiological studies of invasive GBS diseases in children

Naruhiko Ishiwada, Noriko Takeuchi, Misako Ohkusu

Department of Infectious Diseases, Medical Mycology Research Center, Chiba University

Based on the results of the clinical and bacteriological study of invasive group B streptococcus (GBS) diseases in children conducted in Chiba Prefecture for over 10 years, we discussed the optimizing strategy for prevention of neonatal invasive GBS diseases. The incidence of pediatric invasive GBS diseases is now higher than that of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* diseases and invasive pneumococcal diseases after the introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine and pneumococcal conjugate vaccine era in Japan. Regarding prognosis, approximately 25% of children with invasive GBS diseases have neurological sequelae or death. Although the administration of antibiotics during delivery to GBS-positive pregnant women to prevent invasive GBS diseases in newborns has been shown to be effective in preventing early-onset GBS diseases, it is difficult to prevent all invasive GBS diseases, and it is necessary to introduce a standardized maternal GBS screening test method. In addition, vaccination of pregnant women to prevent late-onset GBS infections should be considered in the future, and it is important to conduct serotype analysis of GBS clinical isolates. It is also necessary to perform drug susceptibility monitoring, including resistance gene analysis of GBS clinical isolates, and present optimal antibiotic treatment guidelines for invasive GBS diseases in children.