

RESEARCH

Table 4. Antigenic cross-reactivity between human GII NoV antigens (VLPs) and a pig convalescent-phase antiserum against porcine GII NoVs, as determined by ELISA\*

Antiserum	ELISA antibody titer with each VLP antigen (genogroup-genotype)					
	Hawaii (GII-1)	Toronto (GII-3)	MD145 (GII-4)	HS66 (GII-4)	Florida (GII-6)	Desert Shield (GI-3)
HS66CS (positive control): human convalescent-phase antiserum to human HS66 (GII-4)	1:25,600	1:6,400	1:25,600	1:25,600	1:6,400	1:6,400
LL616: pig convalescent-phase antiserum to porcine QW126 (QW101-like, GII-18)†	1:100	1:800	1:400	1:400	1:400	1:10
LL368 (negative control): preinoculation serum‡	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10
MM982 (negative control): preinoculation serum‡	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10	<1:10

\*NoV, norovirus; VLP, viruslike particle; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

†The QW126 shared 99% and 100% amino acid identities to the QW101 strain (GII-18) for a 169-bp segment in the RNA-dependent RNA polymerase region and a 363-bp segment in the capsid region, respectively.

‡LL368 and MM982 were sera from 2 gnotobiotic pigs before inoculation with porcine NoVs.

In this study, 1-way antigenic cross-reactivity occurred between antiserum to QW101-like porcine NoVs and the capsid proteins of human NoVs, with highest cross-reactivity to GII-3, 4, and 6 NoVs. This finding coincides with the finding that the QW101 strain shares high amino acid identity with GII-3 (71%), GII-6 (71%), and GII-4 (63%) NoVs.

In summary, 3 genotypes of porcine NoVs were detected in US swine. One genotype (QW101-like, GII-18) was genetically and antigenically most closely related to human GII NoVs. Potential recombinant porcine NoV strains were identified. The QW101-like NoVs infected gnotobiotic pigs, and NoV particles were evident in intestinal contents. These results raise questions of whether pigs may be reservoirs for emergence of new human NoVs or if porcine/human GII recombinants could emerge.

Acknowledgments

We thank Kim Green and Steve Monroe for providing human NoV VLPs for ELISA, except for VLPs of GII-

4/HS66/01/US, and Duping Zheng for assistance in recombination analysis.

This work was supported by grants from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health (Grant R01 AI 49742); National Research Initiative, US Department of Agriculture (CGP Grant 1999 02009); and the Ohio Agricultural Research and Development Center (OARDC), Ohio State University (Graduate Student Research Enhancement Grant project 2002-114).

Dr Wang works in the Food Animal Health Research Program, Department of Veterinary Preventive Medicine, Ohio Agricultural Research and Development Center, Ohio State University. Her research involves diagnosis, epidemiology, and characterization of enteric calicivirus infections.

References

- Green KY, Chanock RM, Kapikian AZ. Human caliciviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 841-74.
- Lopman B, Vennema H, Kohli E, Pothier P, Sanchez A, Negrodo A, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*. 2004;363:682-8.
- Liu BL, Lambden PR, Gunther H, Otto P, Elschner M, Clarke IN. Molecular characterization of a bovine enteric calicivirus: relationship to the Norwalk-like viruses. *J Virol*. 1999;73:819-25.
- Pfister T, Wimmer E. Polypeptide p41 of a Norwalk-like virus is a nucleic acid-independent nucleoside triphosphatase. *J Virol*. 2001;75:1611-9.
- Belliot G, Sosnovtsev SV, Mitra T, Hammer C, Garfield M, Green KY. In vitro proteolytic processing of the MD145 norovirus ORF1 nonstructural polyprotein yields stable precursors and products similar to those detected in calicivirus-infected cells. *J Virol*. 2003;77:10957-74.
- Prasad BV, Hardy ME, Dokland T, Bella J, Rossmann MG, Estes MK. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science*. 1999;286:287-90.
- Zheng DP, Ando T, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature [abstract 4080]. Presented at the Second International Calicivirus Conference; Dijon, France; 2004 Nov 6-10.
- Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bressee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:607-25.

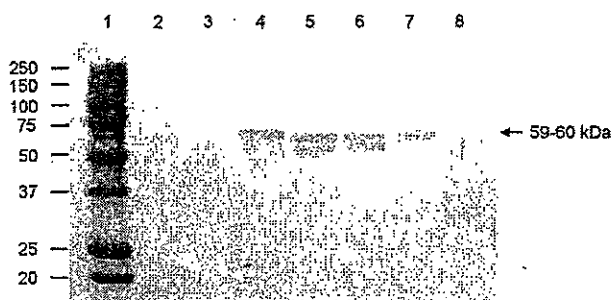
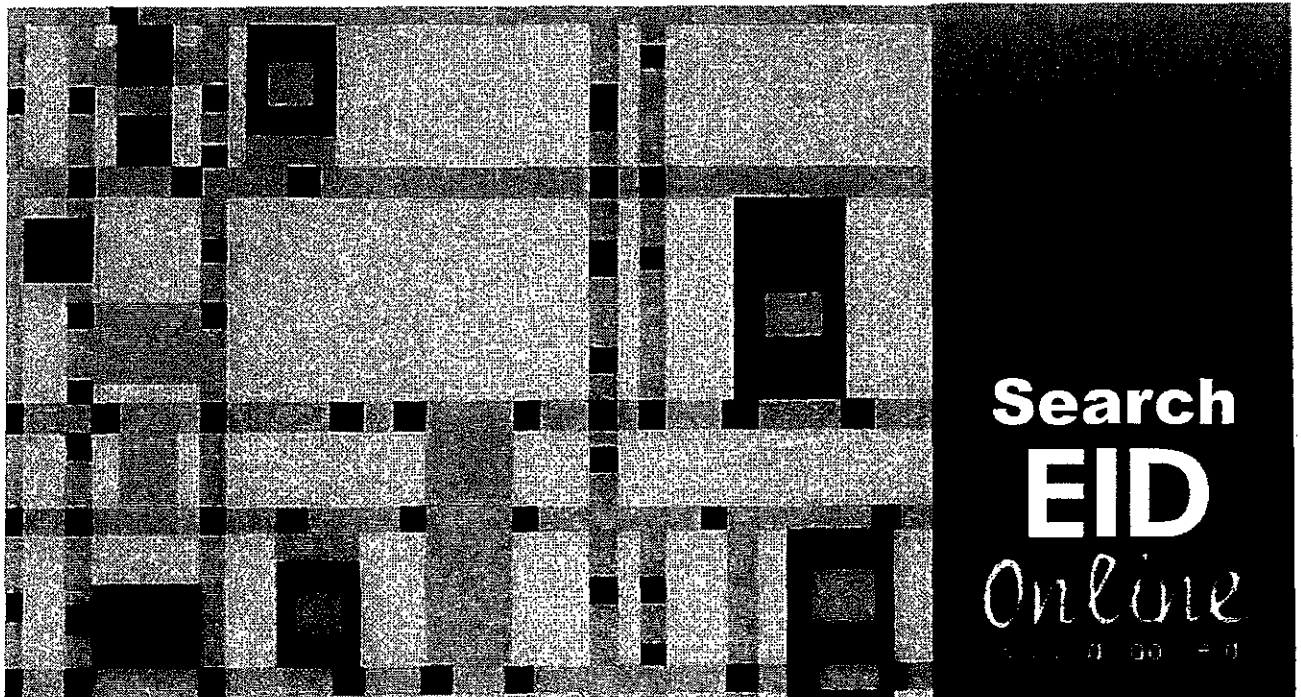


Figure 5. Antigenic cross-reactivity between human genogroup (G) II norovirus (NoV) capsid proteins and a pig convalescent-phase antiserum (LL616) against porcine QW101-like (GII-18) NoV was determined by Western blot. The CsCl-gradient purified viruslike particles (1,250 ng) were separated by sodium dodecyl sulfate 10% polyacrylamide gel electrophoresis, blotted onto nitrocellulose membranes, and tested with LL616. The sucrose-cushion (40%, wt/vol) purified Sf9 insect cell proteins acted as a negative control (lane 8). Lane 1, molecular weight marker (kDa); lanes 2-7, Hu/GII-3/Desert Shield, Hu/GII-1/Hawaii, Hu/GII-3/Toronto, Hu/GII-4/MD145, Hu/GII-4/HS66, and Hu/GII-6/Florida, respectively.

9. Sugieda M, Nagaoka H, Kakishima Y, Ohshita T, Nakamura S, Nakajima S. Detection of Norwalk-like virus genes in the caecum contents of pigs. *Arch Virol*. 1998;143:1215-21.
10. van der Poel WHM, Vinjé J, van der Heide R, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MPG. Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:36-41.
11. Gallimore CI, Green J, Lewis D, Richards AF, Lopman BA, Hale AD, et al. Diversity of noroviruses cocirculating in the north of England from 1998 to 2001. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1396-401.
12. Lopman BA, Reacher MH, van Duijnhoven Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:90-6.
13. Widdowson MA, Cramer EH, Hadley L, Bresee JS, Beard RS, Bulens SN, et al. Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: identification of a predominant circulating strain of norovirus—United States, 2002. *J Infect Dis*. 2004;190:27-36.
14. Farkas T, Nakajima S, Sugieda M, Deng X, Zhong W, Jiang X. Seroprevalence of noroviruses in swine. *J Clin Microbiol*. 2005;43:657-61.
15. Jiang X, Huang PW, Zhong WM, Farkas T, Cubitt DW, Matson DO. Design and evaluation of a primer pair that detects both Norwalk- and Sapporo-like caliciviruses by RT-PCR. *J Virol Methods*. 1999;83:145-54.
16. Le Guyader F, Estes MK, Hardy ME, Neill FH, Green J, Brown DW, et al. Evaluation of a degenerate primer for the PCR detection of human caliciviruses. *Arch Virol*. 1996;141:2225-35.
17. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med*. 2003;9:548-53.
18. Kumar S, Tamura K, Jakobsen IB, Nei M. MEGA2: molecular evolutionary genetics analysis software. *Bioinformatics*. 2001;17:1244-5.
19. Siepel AC, Halpern AL, Macken C, Korber BT. A computer program designed to screen rapidly for HIV type 1 intersubtype recombinant sequences. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:1413-6.
20. Katayama K, Shirato-Horikoshi H, Kojima S, Kageyama T, Oka T, Hoshino F, et al. Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology*. 2002;299:225-39.
21. Jiang X, Espul C, Zhong WM, Cuello H, Matson DO. Characterization of a novel human calicivirus that may be a naturally occurring recombinant. *Arch Virol*. 1999;144:2377-87.
22. Vinje J, Green J, Lewis DC, Gallimore CI, Brown DW, Koopmans MP. Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of "Norwalk-like viruses." *Arch Virol*. 2000;145:223-41.
23. Hansman GS, Katayama K, Maneekam N, Peerakome S, Khamrin P, Tonusin S, et al. Genetic diversity of norovirus and sapovirus in hospitalized infants with sporadic cases of acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1305-7.
24. Lochridge VP, Hardy ME. Snow Mountain virus genome sequence and virus-like particle assembly. *Virus Genes*. 2003;26:71-82.
25. Meyer RC, Bohl EH, Kohler EM. Procurement and maintenance of germ-free swine for microbiological investigations. *Appl Microbiol*. 1964;12:295-300.
26. Guo M, Hayes J, Cho KO, Parwani AV, Lucas LM, Saif LJ. Comparative pathogenesis of tissue culture-adapted and wild-type Cowden porcine enteric calicivirus (PEC) in gnotobiotic pigs and induction of diarrhea by intravenous inoculation of wild-type PEC. *J Virol*. 2001;75:9239-51.
27. Ismail MM, Cho KO, Ward LA, Saif LJ, Saif YM. Experimental bovine coronavirus in turkey poults and young chickens. *Avian Dis*. 2001;45:157-63.
28. Yuan L, Geyer A, Hodgins DC, Fan Z, Qian Y, Chang KO, et al. Intranasal administration of 2/6-rotavirus-like particles with mutant *Escherichia coli* heat-labile toxin (LT-R192G) induces antibody-secreting cell responses but not protective immunity in gnotobiotic pigs. *J Virol*. 2000;74:8843-53.
29. Han MG, Wang Q, Smiley JR, Chang KO, Saif LJ. Self-assembly of the recombinant capsid protein of a bovine norovirus (BoNV) into virus-like particles and evaluation of cross-reactivity of BoNV with human noroviruses. *J Clin Microbiol*. 2005;43:778-85.

Address for correspondence: Linda J. Saif, Food Animal Health Research Program, Ohio Agricultural Research and Development Center, The Ohio State University, 1680 Madison Ave, Wooster, OH 44691, USA; fax: 330-263-3677; email: saif.2@osu.edu



医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>		<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2006. 4. 26</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>人全血液</p>		<p>H Cordel, I Quatresous, C Paquet, E Couturier. Eurosurveillance weekly release: 20 April 2006</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>人全血液CPD「日赤」(日本赤十字社) 照射人全血液CPD「日赤」(日本赤十字社)</p>	<p>研究報告の公表状況</p>		<p>フランス</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○フランス本土におけるチクングンヤの輸入例 2005年4月～2006年2月                  導入:2006年4月9日時点で、241,000のチクングンヤの症例がレユニオン島から、5,339例がマヨット島から報告されている。レユニオンから本土への渡航者は毎年30万人に上り、媒介蚊のヒトスジシマカがフランス及びイタリア北西部でも発見されているため、本土での流行が懸念される。                  方法:チクングンヤの血清学検査を行っているフランス本土の検査施設のデータを分析した。患者と施設の郵便番号、患者の年齢、性別、検体採取の日付を分析に使用した。患者の渡航日と発症日は得られなかった。輸入例は以下のように定義された。                  ・チクングンヤIgM抗体陽性及び/あるいはPCR陽性及び/あるいはウイルス培養陽性                  ・患者がフランス本土在住か否かを問わず、本土で検体が採取された                  結果:輸入例307例が検出された。平均年齢は47歳(7歳～81歳)で、男女比は0.8:1だった。2005年4月～7月の輸入例数は毎月平均20例で、コモロ諸島での流行およびレユニオンでの流行の最初のピークと一致している。8月から11月にかけて症例数は減少したが、12月、特に最終週には著しく多くなり、2006年2月には131例が検出された。この傾向は、同時期のレユニオンでの流行とよく似ている。患者のほとんどはフランス南東部およびパリ在住だった。フランス本土内での感染が2006年3月に1例発生した。海外で感染した患者を担当した看護師が、3日後にチクングンヤの症状を発症した。看護師はインド洋への渡航歴はなく、血液の暴露による感染が疑われた。                  考察:輸入例の患者は、ほとんどがフランス南東部のプロヴァンス・アルプ・コートダジュール地方の住民である。この地方、特にマルセイユ市にはコモロ系移民のコミュニティがあり、メンバーはよくコモロに渡航している。チクングンヤ感染は無症候あるいは軽症のことが多いため、診察や検査を受けておらず、感染が確認されていない患者も多いと考えられる。輸入例に重篤なものはないが、治療のために本土に移送されたレユニオンの患者には一部重症となったものもあり、劇症肝炎(急性肝不全)のために肝臓移植が必要となった症例もあった。</p>				<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p>
	<p>報告企業の意見</p>	<p>今後の対応</p>			
<p>フランス領レユニオン島においてチクングンヤウイルス感染症が大流行しており、フランス本土においても患者を担当した看護師がチクングンヤの症状を発症したとの報告である。</p>	<p>日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国後4週間は献血不適としている。今後も引き続き、新たなウイルス等による感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p>				



**Imported cases of chikungunya in metropolitan France, April 2005 - February 2006**

H Cordel<sup>1</sup> (h.cordel@invs.sante.fr), I Quatresous<sup>1</sup>, C Paquet<sup>1</sup>, E Couturier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département International et Tropical, Institut de Veille Sanitaire, France

<sup>2</sup>Département des Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire, France

**Introduction**

By 9 April 2006, 241 000 cases of chikungunya had been reported on the island of Reunion, and 5339 cases on the island of Mayotte. The islands of Mauritius, Seychelles, Madagascar, and Comoros are also affected. Imported cases have been reported from a number of European countries [1].

Each year, about 300 000 people travel to Reunion from metropolitan France (mainland France and Corsica), and therefore the risk of an outbreak in metropolitan France must be considered, especially since the vector, the *Aedes albopictus* mosquito, has been detected in metropolitan France and in northwest Italy, near the borders with France, Spain and Switzerland. Its role in transmission of the virus depends on vectorial competence (intrinsic to the mosquito) and vectorial capacity (dependent on the environment).

In addition to mosquito surveillance, the number of imported human cases must be reported as accurately as possible, in order to assess the risk of transmission within mainland Europe.

**Methods**

Recent infection is likely if chikungunya IgM antibodies are detected in the five days after symptom onset, but the presence of antibodies does not necessarily mean that the patient is viraemic. In metropolitan France, serology is carried out by two private laboratories and the two national reference laboratories, which also perform PCR and viral culture. Data from laboratories from April 2005 to the end of February 2006 have now been analysed. Variables used were patient and laboratory postcodes, patient age, patient sex, and date of the blood sample. Data on the patients' dates of travel and illness onset were not available from the laboratory database.

An imported case was defined as:

- detection of IgM antibodies against chikungunya virus and/or positive PCR, and/or positive viral culture,
- sampled in metropolitan France, whether or not the patient lives in metropolitan France.

**Results**

From 1 April 2005 to 28 February 2006, 307 imported cases of chikungunya were identified in France. The mean patient age was 47 years (range: 7-81 years), and the male-female sex ratio was 0.8:1.

Between April and July 2005, an average of 20 imported cases was observed each month. These cases correspond to the outbreak in Comoros (over 5000 cases), and to the first peak of the Reunion outbreak (during week 19 of 2005). Incidence then decreased between August and November. The number of cases greatly increased in December 2005, particularly in the final week of that month, and 131 imported cases were identified in February 2006. This trend is similar to the epidemic curve of the Reunion outbreak where weekly incidence greatly increased at the end of December 2005 (Figures 1 and 2). Most of the cases imported to France have been in patients living in southeast France and the Paris region (Figure 3).

**Figure 1.** Temporal evolution of imported chikungunya infections into metropolitan France, by date of blood sample, April 2005 - February 2006

Figure 3. Attack rate per 1 000 000 population, by region, of imported chikungunya infections in metropolitan France, April 2005 – February 2006

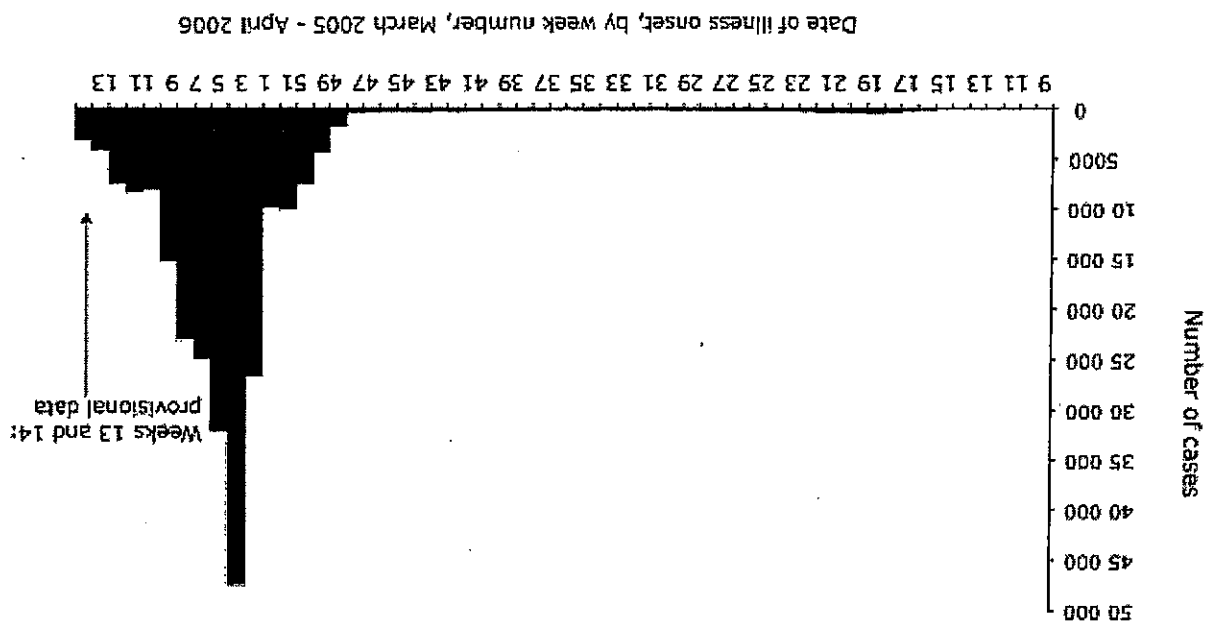
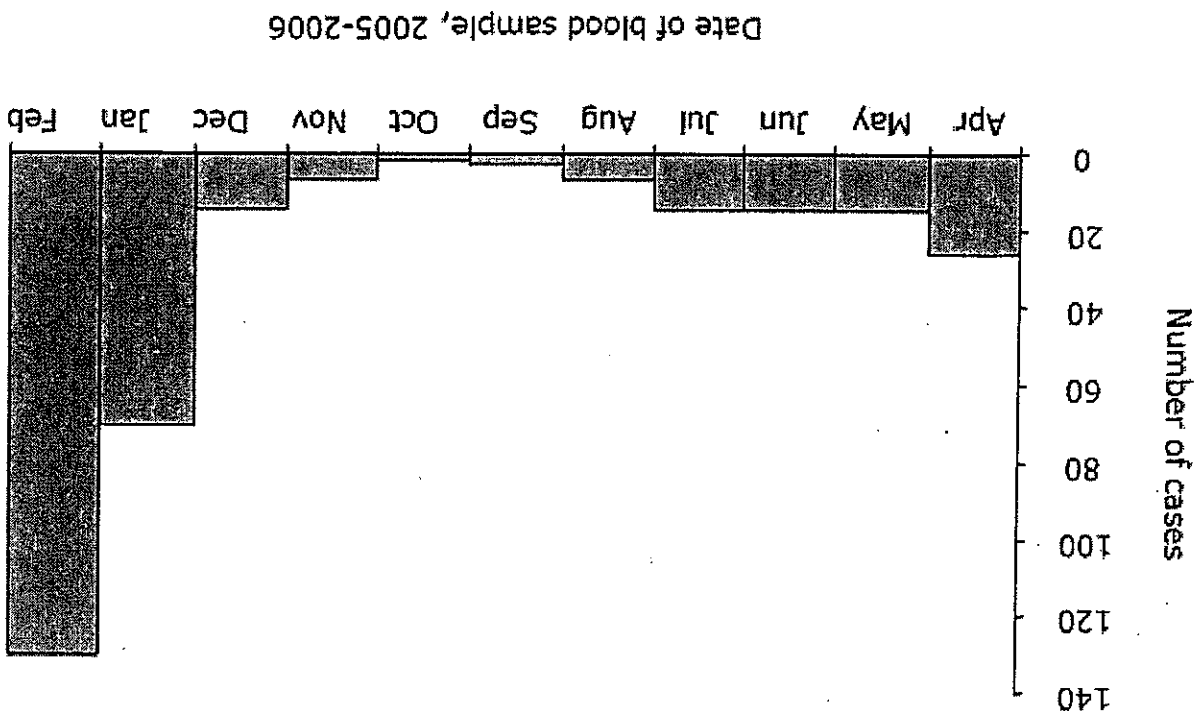
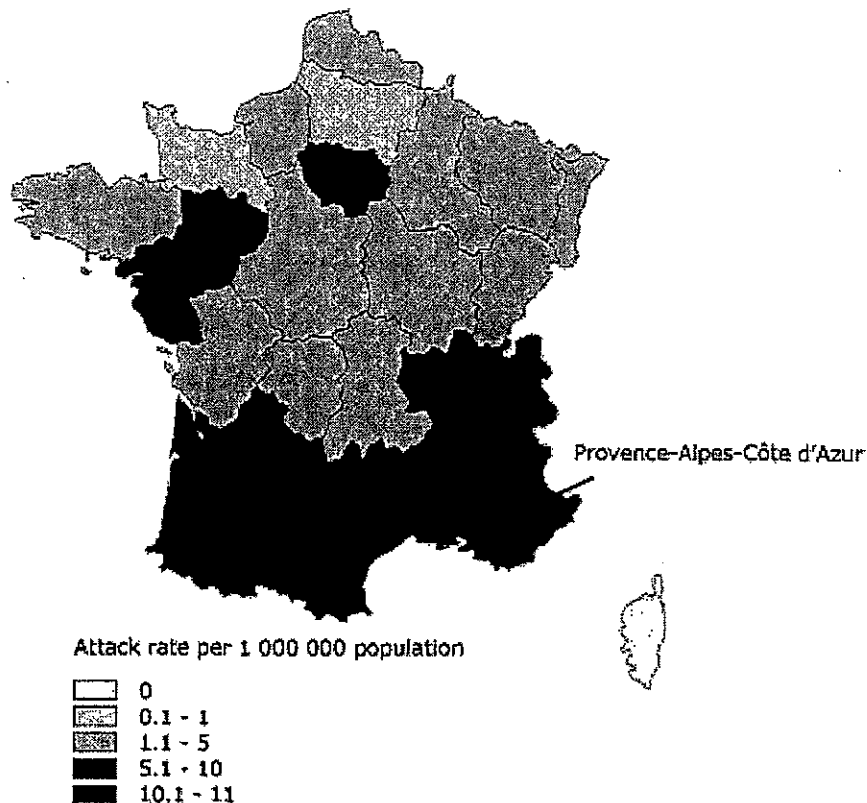


Figure 2. Chikungunya infections reported in Reunion, by date of illness onset, March 2005 – April 2006





An autochthonous case was reported in metropolitan France in March 2006. A nurse developed chikungunya fever (laboratory confirmed) three days after caring for a patient with an imported infection. The nurse had never travelled to the Indian Ocean, and investigation of this case has concluded that there was a probable blood exposure incident. Previous incidents involving transmission of chikungunya virus during laboratory procedures have been described [2,3,4].

### Discussion

Most of the imported cases are in patients living in the Provence-Alpes-Côte d'Azur region in southeast France, which is home to a large Comorian community, particularly in the city of Marseille. Members of the community frequently travel to Comoros.

The imported cases reported here have been collated from laboratory data. Because chikungunya infections may be asymptomatic or have only mild clinical symptoms, it is likely that many or most of the people who have been ill with chikungunya in metropolitan France have not visited a doctor, and have not had their infections laboratory confirmed. Information on date of illness onset in relation to date of return to France would be a better indication of whether any of these patients had been viraemic when in metropolitan France, and thus present a risk for autochthonous transmission.

While none of the imported cases have been reported to be serious, some residents of Reunion who have become seriously ill with chikungunya on the island have been transferred to hospitals in metropolitan France for care. These patients include, for example, those who needed liver transplants to treat fulminant hepatitis (acute liver failure)

### References:

1. Editorial team, Pfeffer M, Loescher T. Cases of chikungunya imported into Europe. Eurosurveillance 2006; 11(3): 060316. (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060316.asp#2>)
2. Shah KV, Baron S. Laboratory infection with chikungunya virus: a case report. Indian J Med Res. 1965 Jul;53(7):610-3.
3. Ramachandra RT, Singh KRP, Pavri KM. Laboratory transmission of an Indian strain of Chikungunya virus. Current Sci 1964; 33: 235-236.
4. Public Health Agency of Canada [homepage on the Internet]. MATERIAL SAFETY DATA SHEET - INFECTIOUS SUBSTANCES. Chikungunya virus. Last updated 23 April 2001. (<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds172e.html>)

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2006年4月13日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	①ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン ②乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	研究報告の 公表状況	Journal of Medical Primatology 2005: 34(5-6 Iss. S1): 333	公表国 アメリカ	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名 (企業名)	①テタノブリン-IH (ベネシス) ②テタノブリン (ベネシス)				
研究報告の概要	サル泡沫状ウイルス (Simian foamy virus ; 以下 SFV) は、ヒト以外の様々な霊長動物に蔓延している。感染の様式は十分に研究されていないが、感染率が高いのは唾液によって感染が起こるためである。ヒトへの種の壁を超えての感染が中央アフリカのハンターに見つかり、感染した動物との職業上の偶発的接触による感染の可能性がある。感染すると長期間ウイルスが持続する。自然宿主での感染に比較して、SFV のヒトからヒトへの感染の証拠はこれまでない。しかし、かつて AIDS が流行したことに鑑み、たとえ自然宿主に疾患が無かったとしても、レトロウイルスの人獣共通感染症を防ぐための警戒を欠かさないようにしなければならない。加えて、ヒトへの感染によってウイルスがさらに順応することは断固避けなければならない。最近、ヒトでの SFV 感染が報告されたことから、血液ドナーによる SFV 感染の可能性について懸念されている。SFV が血液によって感染するか否かを調査するため我々は、SFV 陰性のアカゲザルに対して、生物学的且つ遺伝的に異なる SFV に自然感染した 2 匹の大人のサルの血液を輸血した。レシピエントアニマルのウイルス感染並びに持続、抗体反応及び臨床的変化を観察した。接種 1 年後の結果は、SFV が全血によって感染する場合があることを示した。これらの事実は、血液ドナーについてのスクリーニングが必要なことを暗示させるものであった。				代表としてテタノブリン-IH の記載を示す。
	報告企業の意見		今後の対応		2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の原材料となる血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体陰性で、かつ ALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した高力価の破傷風抗毒素を含有する血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により抗破傷風人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及び濾過膜処理 (ナノフィルトレーション) を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
SFV が輸血により伝播する可能性を示唆する報告である。血漿分画製剤からの SFV 伝播の事例は報告されていない。また、万一原料血漿に SFV が混入したとしても、HIV-1 をモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、本剤の製造工程において十分に不活化・除去されると考えている。		本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。			

