

and sequence assembly were performed with software programs accessible through the analysis applications at the GreenPortal website (<http://156.145.84.111/Tools>).

Conventional PCRs at CU were performed with HotStar polymerase (Qiagen) according to manufacturer's protocols on PTC-200 thermocyclers (Bio-Rad, Hercules, CA, USA): an enzyme activation step of 5 min at 95°C was followed by 45 cycles of denaturation at 95°C for 1 min, annealing at 55°C for 1 min, and extension at 72°C for 1 to 3 min depending on the expected amplicon size. A two-step RT-PCR protocol was also followed at CDC using Invitrogen's Thermoscript RT at 60 degrees for 30 min followed by RNase H treatment for 20 min. cDNA was amplified using Phusion enzyme with GC Buffer (Finnzymes, Espoo, Finland) and 3% DMSO with an activation step at 98°C for 30 sec, followed by the cycling conditions of 98°C for 10 sec, 58°C for 20 sec, and 72°C for 1 min for 35 cycles and a 5 min extension at 72°C. Specific primer sequences are available upon request. Amplification products were run on 1% agarose gels, purified (MinElute, Qiagen), and directly sequenced in both directions with ABI PRISM Big Dye Terminator 1.1 Cycle Sequencing kits on ABI PRISM 3700 DNA Analyzers (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA).

### Sequence analyses

Programs of the Wisconsin GCG Package (Accelrys, San Diego, CA, USA) were used for sequence assembly and analysis; percent sequence difference was calculated based on Needleman-Wunsch alignments (gap open/extension penalties 15/6.6 for nucleotide and 10/0.1 for aa alignments; EMBOSS [78]), using a Perl script to iterate the process for all versus all comparison. Secondary RNA structure predictions were performed with the web-based version of mfold (<http://mfold.bioinfo.rpi.edu>); data were exported as .ct files and layout and annotation was done with CLC RNA Workbench (CLC bio, Århus, Denmark). Protein topology and targeting predictions were generated by employing SignalP, and NetNGlyc, TMHMM (<http://www.cbs.dtu.dk/services>), the web-based version of TopPred (<http://mobyle.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py?form=toppred>), and Phobius (<http://phobius.sbc.su.se/>). Phylogenetic analyses were performed using MEGA software [79].

### References

- Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST (1997) Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Mol Phylogenet Evol* 8: 301–316.
- Moncayo AC, Hice CL, Watts DM, Travassos de Rosa AP, Guzman H, et al. (2001) Alpahuayo virus: a newly recognized arenavirus (arenaviridae) from arboreal rice rats (*Oecomys bicolor* and *Oecomys paricola*) in northeastern Peru. *Virology* 284: 277–285.
- Armstrong C, Lillie RD (1934) Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep* 49: 1019–1027.
- Auperin DD, Romanowski V, Galinski M, Bishop DH (1984) Sequencing studies of pichinde arenavirus S RNA indicate a novel coding strategy, an ambisense viral S RNA. *J Virol* 52: 897–904.
- Salvato MS, Shimomaye EM (1989) The completed sequence of lymphocytic choriomeningitis virus reveals a unique RNA structure and a gene for a zinc finger protein. *Virology* 173: 1–10.
- Parodi AS, Greenway DJ, Rugiero HR, Frigerio M, De La Barrera JM, et al. (1958) [Concerning the epidemic outbreak in Junin.]. *Dia Med* 30: 2300–2301.
- Pirosky J, Zuccarini J, Molinelli EA, Di Pietro A, Barrera Oro JG, et al. (1959) Virosis hemorragica del Noroeste Bonaerense. *Orientacion Medica* 8: 303–311.
- Johnson KM, Wicbenga NH, Mackenzie RB, Kuns ML, Tauraso NM, et al. (1965) Virus Isolations from Human Cases of Hemorrhagic Fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 118: 113–118.
- Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, et al. (1991) Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 338: 1033–1036.
- Coimbra TLM, Nassar ES, Buratini MN, de Souza LTM, Ferreira IB, et al. (1994) New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 343: 391–392.

### Supporting Information

**Figure S1** Phylogenetic tree based on deduced Z amino acid sequence. In contrast to phylogenetic trees obtained with the other ORFs (Figure 2), poor bootstrap support (43% of 1,000 pseudoreplicates) for the branching of LUJV off the LCMV clade was obtained with Z ORF sequence. For GenBank accession numbers see Figure 2.

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s001 (0.44 MB TIF)

**Figure S2** Pairwise sliding-window distance analysis of GPC sequence. LUJV and members of the OW (LASV, MOPV, IPPYV, LCMV, DANV) and NW (GTOV, CPXV, BNCV, PIRV, OLVV, SABV, MACV) arenavirus complex were compared using LASV NL (A) or GTOV CVH (B) as query (10 aa step; 80 aa window).

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s002 (4.21 MB TIF)

**Table S1** Pairwise nucleotide and amino acid differences between LUJV and other OW and NW arenaviruses. \* NAAV, North American arenavirus. † Values <30% (amino acid) or <33% (nucleotide) are highlighted in green.

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s003 (0.20 MB DOC)

### Acknowledgments

We are grateful to the Outbreak Control and Investigation Teams in South Africa and Zambia, and to Cathy Roth and the WHO GOARN network for their help and support. We thank Robert Serge, Jeffrey Hui, Alla Tashmukhamedova, and Katrina Ciraldo for technical assistance, and Phenix-Lan Quan for data analysis and critical comments.

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TB WIL. Performed the experiments: TB JTP LKM SKH GP MLK JW. Analyzed the data: TB LKM SKH CS GP MLK ME STN WIL. Contributed reagents/materials/analysis tools: JTP CS JW BS ME. Wrote the paper: TB JTP BS STN WIL.

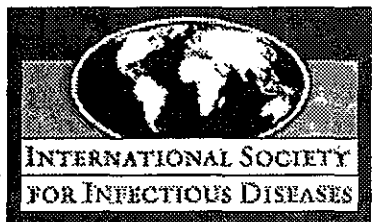
- Buckley SM, Casals J (1970) Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 19: 680–691.
- Downs WG, Anderson CR, Spence L, Aitken THG, Greenhall AH (1963) Tacaribe virus, a new agent isolated from *Artibeus* bats and mosquitoes in Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg* 12: 640–646.
- Buchmeier MJ, de la Torre JC, Peters CJ (2007) Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia, PA, USA: Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. pp 1791–1827.
- Fulhorst CF, Bowen MD, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol ST, et al. (1996) Isolation and characterization of Whitewater Arroyo virus, a novel North American arenavirus. *Virology* 224: 114–120.
- Hugot JP, Gonzalez JP, Denys C (2001) Evolution of the Old World Arenaviridae and their rodent hosts: generalized host-transfer or association by descent? *Infect Genet Evol* 1: 13–20.
- Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S (2008) Phylogeny of the genus Arenavirus. *Curr Opin Microbiol* 11: 362–368.
- Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, et al. (2006) Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 354: 2235–2249.
- Amman BR, Pavlin BI, Albarino CG, Comer JA, Erickson BR, et al. (2007) Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg Infect Dis* 13: 719–725.
- Palacios G, Druce J, Du L, Tran T, Birch C, et al. (2008) A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 358: 991–998.
- Ogbo O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ (2007) Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis* 44: 1–11.

21. Khan SH, Goba A, Chu M, Roth C, Healing T, et al. (2008) New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral Res* 78: 103–115.
22. Swanepoel R, Leman PA, Shepherd AJ, Shepherd SP, Kiley MP, et al. (1985) Identification of Ippy as a Lassa-fever-related virus. *Lancet* 1: 639.
23. Meunier DY, McCormick JB, Georges AJ, Georges MC, Gonzalez JP (1985) Comparison of Lassa, Mobala, and Ippy virus reactions by immunofluorescence test. *Lancet* 1: 873–874.
24. Gonzalez JP, McCormick JB, Saluzzo JF, Herve JP, Georges AJ, et al. (1983) An arenavirus isolated from wild-caught rodents (*Primates* species) in the Central African Republic. *Intervirology* 19: 105–112.
25. Wulff H, McIntosh BM, Hamner DB, Johnson KM (1977) Isolation of an arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south-east Africa. *Bull World Health Organ* 55: 441–444.
26. Johnson KM, Taylor P, Elliott LH, Tomori O (1981) Recovery of a Lassa-related arenavirus in Zimbabwe. *Am J Trop Med Hyg* 30: 1291–1293.
27. Georges AJ, Gonzalez JP, Abdul-Wahid S, Saluzzo JF, Meunier DM, et al. (1985) Antibodies to Lassa and Lassa-like viruses in man and mammals in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 78–79.
28. National Institute for Communicable Diseases (2008) Arenavirus outbreak, South Africa. *Communicable Diseases Communiqué* 7: 1–3. <http://www.nicd.ac.za>.
29. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 215: 403–410.
30. Clegg JC, Wilson SM, Oram JD (1991) Nucleotide sequence of the S RNA of Lassa virus (Nigerian strain) and comparative analysis of arenavirus gene products. *Virus Res* 18: 151–164.
31. Bowen MD, Rollin PE, Kissack TG, Hustad HL, Bausch DG, et al. (2000) Genetic diversity among Lassa virus strains. *J Virol* 74: 6992–7004.
32. Emonet S, Lemasson JJ, Gonzalez JP, de Lamballerie X, Charrel RN (2006) Phylogeny and evolution of old world arenaviruses. *Virology* 350: 251–257.
33. Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST (1996) The phylogeny of New World (Teararibe complex) arenaviruses. *Virology* 219: 285–290.
34. Albarino CG, Posik DM, Ghiringhelli PD, Lozano ME, Romanowski V (1998) Arenavirus phylogeny: a new insight. *Virus Genes* 16: 39–46.
35. Poch O, Sauvaget I, Delarue M, Tordo N (1989) Identification of four conserved motifs among the RNA-dependent polymerase encoding elements. *EMBO J* 8: 3867–3874.
36. Delarue M, Poch O, Tordo N, Moras D, Argos P (1990) An attempt to unify the structure of polymerases. *Protein Eng* 3: 461–467.
37. Müller R, Poch O, Delarue M, Bishop DH, Bouloy M (1994) Rift Valley fever virus L segment: correction of the sequence and possible functional role of newly identified regions conserved in RNA-dependent polymerases. *J Gen Virol* 75(Pt 6): 1345–1352.
38. Perez M, Craven RC, de la Torre JC (2003) The small RING finger protein Z drives arenavirus budding: implications for antiviral strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 12978–12983.
39. Garrus JE, von Schwedler UK, Pomillos OW, Morham SG, Zavitz KH, et al. (2001) Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell* 107: 55–65.
40. VerPlank L, Bouamr F, LaGrassa TJ, Agresta B, Kikonyogo A, et al. (2001) Tsg101, a homologue of ubiquitin-conjugating (E2) enzymes, binds the L domain in HIV type 1 Pr55(Gag). *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 7724–7729.
41. Puffer BA, Parent LJ, Wills JW, Montelaro RC (1997) Equine infectious anemia virus utilizes a YXXL motif within the late assembly domain of the Gag p9 protein. *J Virol* 71: 6541–6546.
42. Puffer BA, Watkins SC, Montelaro RC (1998) Equine infectious anemia virus Gag polyprotein late domain specifically recruits cellular AP-2 adapter protein complexes during virion assembly. *J Virol* 72: 10218–10221.
43. Staub O, Dho S, Henry P, Correa J, Ishikawa T, et al. (1996) WW domains of Nedd4 bind to the proline-rich PY motifs in the epithelial Na<sup>+</sup> channel deleted in Liddle's syndrome. *EMBO J* 15: 2371–2380.
44. Joazeiro CA, Wing SS, Huang H, Levenson JD, Hunter T, et al. (1999) The tyrosine kinase negative regulator c-Cbl as a RING-type, E2-dependent ubiquitin-protein ligase. *Science* 286: 309–312.
45. Perez M, Greenwald DL, de la Torre JC (2004) Myristoylation of the RING finger Z protein is essential for arenavirus budding. *J Virol* 78: 11443–11448.
46. Strecker T, Maisa A, Daffis S, Eichler R, Lenz O, et al. (2006) The role of myristoylation in the membrane association of the Lassa virus matrix protein Z. *J Virol* 3: 93.
47. Capul AA, Perez M, Burke E, Kunz S, Buchmeier MJ, et al. (2007) Arenavirus Z-glycoprotein association requires Z myristoylation but not functional RING or late domains. *J Virol* 81: 9451–9460.
48. Gonzalez JP, Bowen MD, Nichol ST, Rico-Hesse R (1996) Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology* 221: 318–324.
49. Whitton JL, Tishon A, Lewicki H, Gebhard J, Cook T, et al. (1989) Molecular analyses of a five-amino-acid cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitope: an immunodominant region which induces nonreciprocal CTL cross-reactivity. *J Virol* 63: 4303–4310.
50. Gonzalez JP, Sanchez A, Rico-Hesse R (1995) Molecular phylogeny of Guanarito virus, an emerging arenavirus affecting humans. *Am J Trop Med Hyg* 53: 1–6.
51. Lenz O, ter Meulen J, Klenk HD, Seidah NG, Garten W (2001) The Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/SIP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 12701–12705.
52. Beyer WR, Popplau D, Garten W, von Laer D, Lenz O (2003) Endoproteolytic processing of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein by the subtilase SKI-1/SIP. *J Virol* 77: 2866–2872.
53. Rojck JM, Lee AM, Nguyen N, Spiropoulos CF, Kunz S (2008) Site 1 protease is required for proteolytic processing of the glycoproteins of the South American hemorrhagic fever viruses Junin, Machupo, and Guanarito. *J Virol* 82: 6045–6051.
54. Burns JW, Buchmeier MJ (1991) Protein-protein interactions in lymphocytic choriomeningitis virus. *Virology* 183: 620–629.
55. Eichler R, Lenz O, Strecker T, Garten W (2003) Signal peptide of Lassa virus glycoprotein GP-C exhibits an unusual length. *FEBS Lett* 538: 203–206.
56. Burns JW, Buchmeier MJ (1993) Glycoproteins of the arenaviruses. In: Salvato MS, ed. *The Arenaviridae*. New York: Plenum Press. pp 17–33(35).
57. von Heijne G (1984) How signal sequences maintain cleavage specificity. *J Mol Biol* 173: 243–251.
58. York J, Romanowski V, Lu M, Nunberg JH (2004) The signal peptide of the Junin arenavirus envelope glycoprotein is myristoylated and forms an essential subunit of the mature G1–G2 complex. *J Virol* 78: 10783–10792.
59. Bowen MD, Peters CJ, Mills JN, Nichol ST (1996) Oliveros virus: a novel arenavirus from Argentina. *Virology* 217: 362–366.
60. Pinheiro FP, Shope RE, de Andrade AHP, Bensabath G, Cacios GV, et al. (1966) Amapari, a new virus of the Tacaribe group from rodents and mites of Amapa Territory, Brazil. *Proc Soc Exp Biol Med* 122: 531–535.
61. York J, Nunberg JH (2006) Role of the stable signal peptide of Junin arenavirus envelope glycoprotein in pH-dependent membrane fusion. *J Virol* 80: 7775–7780.
62. Fulhorst CE, Bowen MD, Salas RA, de Manzione NM, Duno G, et al. (1997) Isolation and characterization of pirital virus, a newly discovered South American arenavirus. *Am J Trop Med Hyg* 56: 548–553.
63. Pircher H, Moskophidis D, Rohrer U, Burki K, Hengartner H, et al. (1990) Viral escape by selection of cytotoxic T cell-resistant virus variants in vivo. *Nature* 346: 629–633.
64. Lenz O, ter Meulen J, Feldmann H, Klenk HD, Garten W (2000) Identification of a novel consensus sequence at the cleavage site of the Lassa virus glycoprotein. *J Virol* 74: 11418–11421.
65. York J, Nunberg JH (2007) A novel zinc-binding domain is essential for formation of the functional Junin virus zinc-pinc glycoprotein complex. *J Virol* 81: 13385–13391.
66. Cao W, Henry MD, Borrow P, Yamada H, Elder JH, et al. (1998) Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 282: 2079–2081.
67. Spiropoulos CF, Kunz S, Rollin PE, Campbell KP, Oldstone MB (2002) New World arenavirus clade C, but not clade A and B viruses, utilizes alpha-dystroglycan as its major receptor. *J Virol* 76: 5140–5146.
68. Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulos CF, Kuhn JH, Nguyen D, et al. (2007) Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World hemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* 446: 92–96.
69. Riviere Y, Ahmed R, Southern PJ, Buchmeier MJ, Oldstone MB (1985) Genetic mapping of lymphocytic choriomeningitis virus pathogenicity: virulence in guinea pigs is associated with the L RNA segment. *J Virol* 55: 704–709.
70. Lukashевич IS, Patterson J, Carrion J, Moshkoff D, Ticer A, et al. (2005) A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol* 79: 13934–13942.
71. Archer AM, Rico-Hesse R (2002) High genetic divergence and recombination in Arenaviruses from the Americas. *Virology* 304: 274–281.
72. Charrel RN, de Lamballerie X, Fulhorst CF (2001) The Whitewater Arroyo virus: natural evidence for genetic recombination among Tacaribe serocomplex viruses (family Arenaviridae). *Virology* 283: 161–166.
73. Charrel RN, Feldmann H, Fulhorst CF, Khelifa R, de Chesne R, et al. (2002) Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 1118–1124.
74. Palacios G, Quan PL, Jabado OJ, Conlan S, Hirschberg DL, et al. (2007) Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 13: 73–81.
75. Saiki RK, Scharif S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, et al. (1985) Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230: 1350–1354.
76. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, et al. (2005) Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 437: 376–380.
77. Cox-Foster DL, Conlan S, Holmes EC, Palacios G, Evans JD, et al. (2007) A metagenomic survey of microbes in honey bee colony collapse disorder. *Science* 318: 283–287.
78. Rice P, Longden I, Bleasby A (2000) EMBOSS: the European Molecular Biology Open Software Suite. *Trends Genet* 16: 276–277.
79. Kumar S, Tamura K, Nei M (2004) MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform* 5: 150–163.

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<br/>2009. 8. 11</p>   | <p>新医薬品等の区分<br/>該当なし</p> | <p>総合機構処理欄</p>  |
| <p>一般的名称</p>   | <p>乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子</p>  |  |  |   | <p>公表国</p>               |   |
| <p>販売名(企業名)</p>  | <p>クロスエイトM250(日本赤十字社)<br/>クロスエイトM500(日本赤十字社)<br/>クロスエイトM1000(日本赤十字社)<br/>クロスエイトM静注用250単位(日本赤十字社)<br/>クロスエイトM静注用500単位(日本赤十字社)<br/>クロスエイトM静注用1000単位(日本赤十字社)</p>   |  | <p>研究報告の公表状況</p>   | <p>ProMED 20090806.2782, 2009<br/>Aug 6. 情報源:Portal Amazonia,<br/>2009 Aug 5.</p> | <p>ブラジル</p>              |   |
| <p>研究報告の概要</p>   | <p>○オロポーチ熱—ブラジル(アマパー州)<br/>8月4日、ブラジル、アマパー州南部の都市マザガオの当局は、過去3ヶ月間にオロポーチ熱に感染した人は657名以上になると発表した。このうち29名が検査によって感染を確認された。患者は当初マラリアやデング熱を疑われていたが、検査によって初めてオロポーチ熱であることが判明した。アマパー州では長い間報告されていなかった。オロポーチ熱はヌカカ(Clicoides)によって媒介される疾患で、症状はデングやマラリアによく似ており、発熱、頭痛、全身の筋肉痛などが認められる。2009年の初発例は3月に発生し、4月、5月には600例を超えた。<br/>オロポーチウイルスは、ブラジル国内で2番目に多いアルボウイルス性発熱疾患の原因ウイルスで、ブラジルでは過去30年間で約50万例以上の同疾患患者が発生しており、パナマ、ペルー、スリナム、トリニダード・トバゴでも発生が確認されている。感染流行の発生はアマゾン地域に限られている。</p> |  |  |   |                          | <p>使用上の注意記載状況・<br/>その他参考事項等</p> <p>クロスエイトM250<br/>クロスエイトM500<br/>クロスエイトM1000<br/>クロスエイトM静注用250単位<br/>クロスエイトM静注用500単位<br/>クロスエイトM静注用1000単位</p> <p>血液を原料とすることに由来する感染症伝播等<br/>vCJD等の伝播のリスク</p> |
| <p>報告企業の意見</p>   |   |  | <p>今後の対応</p>   |   |                          |   |
| <p>ブラジル、アマパー州南部の都市マザガオで、オロポーチ熱のアウトブレイクが発生したとの報告である。オロポーチウイルスは脂質膜を持つ比較的大型のRNAウイルスで、これまで本製剤によるオロポーチ熱発症の報告はない。本製剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれていることから、本剤の安全性は確保されていると考える。</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(入国)後4週間は献血不適としている。また、発熱などの体調不良者を献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p> |   |                          |   |

15



about ISID | membership | programs | publications | resources | 14th ICID | site map



Navigation

[Back](#)

Home

Archive Number 20090806.2782

Subscribe/Unsubscribe

Published Date 06-AUG-2009

Search Archives

Subject PRO/AH/EDR> Oropouche fever - Brazil: (AP)

Announcements

OROPOUCHE FEVER - BRAZIL: (AMAPA)  
\*\*\*\*\*

Recalls/Alerts

A PromED-mail post

Calendar of Events

<<http://www.promedmail.org>>

Maps of Outbreaks

PromED-mail is a program of the  
International Society for Infectious Diseases

Submit Info

<<http://www.isid.org>>

FAQs

Date: Wed 5 Aug 2009

Who's Who

Source: Portal Amazonia [in Portuguese, trans. Mod.TY, edited]

Awards

<<http://portalamazonia.globo.com/pscript/noticias/noticias.php?idN=89739>>

Citing PromED-mail

In the prefecture, about 657 cases of Oropouche fever have been reported

Links

Donations

The Municipality of Mazagao (PMMZ) yesterday (4 [Aug 2009]) released a report of around 657 cases of oropouche [virus] infection with fever in the municipality in last 3 months. Of these, 29 were [laboratory] confirmed by the Instituto Evandro Chagas (IEC). The IEC found that the disease was caused by biting midges [Culicoides].

About PromED-mail

According to the secretary of health of Mazagao, Jose Monteiro, the 1st [disease] suspected was malaria followed by dengue, and only afterward was oropouche diagnosed by the IEC. The disease has not been reported in Amapa for a long time. The symptoms are very similar to those of dengue and malaria: fever, headache, generalized myalgia. Biting midges, common in the region, are one of the vectors of the virus.

The 1st cases of oropouche fever appeared in March 2009; in April and May this year there was an tremendous increase of notifications, more than 600, in Mazagao Velho and Carvao localities. We are taking several steps, such as a service for cleaning and spraying in the city, to eliminate the outbreak of the disease, said Jose Monteiro.

The oropouche virus is the 2nd most frequent cause of arbovirus fever in Brazil. According to the Ministry of Health (MoH), about half a million cases of fever have occurred in Brazil in the last 30 years, there are records of events in Panama, Peru, Suriname and Trinidad and Tobago

Outbreaks of oropouche fever have been recorded only in the Amazon. Global warming of the planet, deforestation and consequent redistribution of insect vectors and animal reservoirs are some factors.

--  
Communicated by:  
PromED-PORT  
<[promed@promedmail.org](mailto:promed@promedmail.org)>

[Mazagao is located next to Manga, just to the southwest, near the mouth of the Amazon River. Its population does not exceed 15 000 inhabitants, providing an incidence of 4380 fever cases per 100 000 inhabitants overall. Oropouche is a virus of the Bunyaviridae family. It was isolated for the 1st time in 1960. It is transmitted by Culicoides spp and is one of the most common causes of undifferentiated fever in northern and central-west Brazil. The disease caused by the virus and essentially is benign, presenting no great (health or mortality) risk. - Mod.LJS]

113

[Oropouche fever cases have also occurred in Peru, where it was

initially confused with dengue virus infections (see the ProMED archive below). Some recent reports of oropouche virus infections in Brazil include:

Ref: Sporadic oropouche virus infection, acre, Brazil. Emerg Infect Dis 15:348-50.

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2657612>>

Authors: Bernardes-Terzian AC, de-Moraes-Bronzoni RV, Drumond BP, Da Silva-Nunes M, da-Silva NS, Urbano-Ferreira M, Speranca MA, Nogueira ML. 2001

Ref: Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. J Clin Virol, 44:129-33.

<<http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532%2808%2900399-5/>> (abstract)

Authors: Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuaria PC, Segura MN, Martins LC, Monteiro HA, Rodrigues SG, Nunes MR, Vasconcelos PF. 2009.

A map showing the location of Mazagão in the Amazon River delta can be accessed at:

<<http://www.maplandia.com/brazil/amapa/mazagao/sao-tome/register/>>

A HealthMap/ProMED-mail interactive map of Brazil can be accessed at:

<<http://healthmap.org/promed/en?v=-10.8,-53.1,4>>

- Mod. TY]

[See also: 1995

Oropouche fever - Peru 19950328.0167  
.....ty/ljs/ejp/dk

\*#####  
\*\*\*\*\*  
ProMED-mail makes every effort to verify the reports that are posted, but the accuracy and completeness of the information, and of any statements or opinions based thereon, are not guaranteed. The reader assumes all risks in using information posted or archived by ProMED-mail. ISID and its associated service providers shall not be held responsible for errors or omissions or held liable for any damages incurred as a result of use or reliance upon posted or archived material.

\*\*\*\*\*  
Become a ProMED-mail Premium Subscriber at <<http://www.isid.org/ProMEDMail Premium.shtml>>

\*\*\*\*\*  
Visit ProMED-mail's web site at <<http://www.promedmail.org>>. Send all items for posting to: [promed@promedmail.org](mailto:promed@promedmail.org) (NOT to an individual moderator). If you do not give your full name and affiliation, it may not be posted. Send commands to subscribe/unsubscribe, get archives, help, etc. to: [majordomo@promedmail.org](mailto:majordomo@promedmail.org). For assistance from a human being send mail to: [owner-promed@promedmail.org](mailto:owner-promed@promedmail.org).

#####  
#####

[about ISID](#) | [membership](#) | [programs](#) | [publications](#) | [resources](#)  
[14th ICID](#) | [site map](#) | [ISID home](#)

©2001,2009 International Society for Infectious Diseases  
All Rights Reserved.

Read our [privacy guidelines](#).

Use of this web site and related services is governed by the [Terms of Service](#).

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<br/>2009. 7. 21</p>  | <p>新医薬品等の区分<br/>該当なし</p> | <p>総合機構処理欄</p>  |
| <p>一般的名称</p>   | <p>人血清アルブミン</p>   |  |   |  | <p>公表国</p>               |   |
| <p>販売名(企業名)</p>  | <p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>   |  | <p>研究報告の公表状況</p>  | <p>山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上靖, 上田章, 第83回日本感染症学会総会学術講演会; 2009 Apr 23-24; 東京.</p> | <p>日本</p>                |   |
| <p>研究報告の概要</p>   | <p>○新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を発症した国内初症例<br/>2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名 マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験した。患者は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し、抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが、症状が悪化し救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び上気道炎症状が強く、現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。<br/>レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は、2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とするとされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに、国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在中で感染しており、水平感染の可能性も示唆されていることから、輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になってくると考える。</p> |  |   |  |                          | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20<br/>赤十字アルブミン25<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる感染症伝播等</p> |
| <p>報告企業の意見</p>   |   |  | <p>今後の対応</p>  |  |                          |   |
| <p>インドネシア・バリ島から帰国後コウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎を発症し、ヒト-ヒト感染の可能性が考えられた国内初の症例である。<br/>オルソレオウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。これまで、本剤によるオルソレオウイルス感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれていることから、本剤の安全性は確保されていると考える。</p> |   |  | <p>念のため今後も情報収集に努める。なお、日本赤十字社では帰国(入国)後4週間は献血不適とし、輸入感染症の防止に努めている。</p> |  |                          |   |

### O-171 新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を発症した国内初症例

県立宮崎病院内科

○山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上 靖,  
上田 章

今回、我々は2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験したので報告する。

症例は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが症状増悪し救急車にて当院救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び咳嗽、咽頭痛などと上気道炎症状強く、問診にて現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。

レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在で感染しており、また水平感染の可能性も示唆されていることから輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になると考える。

### O-172 国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について

静岡県立大・食品栄養科学・微生物<sup>1)</sup>、

高知県衛生研究所<sup>2)</sup>、

室戸病院<sup>3)</sup>、

愛媛県立中央病院<sup>4)</sup>、

岐阜大学<sup>5)</sup>、

国立感染症研究所細菌第一部<sup>6)</sup>、

国立感染症研究所ウイルス第一部<sup>7)</sup>

○大橋典男<sup>1)</sup>、千屋誠造<sup>2)</sup>、船戸豊彦<sup>3)</sup>、塩尻正明<sup>4)</sup>、

高野 愛<sup>5)</sup>、川端寛樹<sup>6)</sup>、安藤秀二<sup>7)</sup>、岸本寿男<sup>7)</sup>

近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(*Anaplasma phagocytophilum*: A.p)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名はA.pと日本紅斑熱リケッチア(*Rickettsia japonica*: R.j)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性 農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現。1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介。日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液からA.p遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性 森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現。9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液からA.p遺伝子と、R.j遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。【非会員共同研究者：鳥日図、高娃(静岡県立大)、川森文彦(静岡県環衛研)、福永和俊(高知衛研)、浜宇津良治(中芸クリニック)、中島秀樹(高知大)】

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<br/>2009. 7. 21</p> | <p>新医薬品等の区分<br/>該当なし</p>  | <p>総合機構処理欄</p>  |
| <p>一般的名称</p>     | <p>新鮮凍結人血漿</p>  |  | <p>研究報告の公表状況</p> |                               | <p>公表国</p>  |   |
| <p>販売名(企業名)</p>  | <p>新鮮凍結血漿「日赤」(日本赤十字社)<br/>新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社)<br/>新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)</p>   |  |                  |                               | <p>大橋典男, 千屋誠造, 船戸豊彦, 塩尻正明, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二, 岸本寿男. 第83回日本感染症学会総会学術講演会; 2009 Apr 23-24; 東京.</p> |   |
| <p>研究報告の概要</p>   | <p>○国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について<br/>近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(<i>Anaplasma phagocytophilum</i>: <i>A. p</i>)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名は<i>A. p</i>と日本紅斑熱リケッチア(<i>Rickettsia japonica</i>: <i>R. j</i>)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現、1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介、日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後ミノマイシン200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液から<i>A. p</i>遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現、9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後ミノマイシン200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液から<i>A. p</i>遺伝子と、<i>R. j</i>遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。</p> |  |                  |                               |   | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿「日赤」<br/>新鮮凍結血漿-LR「日赤」<br/>新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染<br/>vCJD等の伝播のリスク</p> |
|                  | <p>報告企業の意見</p> <p>2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマに特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、日本におけるヒトアナプラズマ症の存在が初めて確認されたとの報告である。</p>   | <p>今後の対応</p> <p>日本赤十字社では、発熱などの体調不良者を献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p> |                  |                               |   |   |



### O-171 新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を發症した国内初症例

県立宮崎病院内科

○山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上 靖,  
上田 章

今回、我々は2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験したので報告する。症例は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが症状増悪し救急車にて当院救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び咳嗽、咽頭痛などと上気道炎症状強く、問診にて現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。

レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とする。とされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在で感染しており、また水平感染の可能性も示唆されていることから輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になると考える。

### O-172 国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について

静岡県立大・食品栄養科学・微生物<sup>1)</sup>,  
高知県衛生研究所<sup>2)</sup>,  
室戸病院<sup>3)</sup>,  
愛媛県立中央病院<sup>4)</sup>,  
岐阜大学<sup>5)</sup>,  
国立感染症研究所細菌第一部<sup>6)</sup>,  
国立感染症研究所ウイルス第一部<sup>7)</sup>  
○大橋典男<sup>1)</sup>, 千屋誠造<sup>2)</sup>, 船戸豊彦<sup>3)</sup>, 塩尻正明<sup>4)</sup>,  
高野 愛<sup>5)</sup>, 川端寛樹<sup>6)</sup>, 安藤秀二<sup>7)</sup>, 岸本寿男<sup>7)</sup>

近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002~2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(*Anaplasma phagocytophilum*: Ap)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名はApと日本紅斑熱リケッチア(*Rickettsia japonica*: Rj)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性 農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現。1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介。日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液からAp遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性 森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現。9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液からAp遺伝子と、Rj遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。【非会員共同研究者: 鳥日図, 高娃(静岡県立大), 川森文彦(静岡県環衛研), 福永和俊(高知衛研), 浜宇津良治(中芸クリニック), 中島秀樹(高知大)】

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<br/>2009. 6. 15</p>  | <p>新医薬品等の区分<br/>該当なし</p> | <p>総合機構処理欄</p>  |
| <p>一般的名称</p>   | <p>人血清アルブミン</p>   |  |   | <p>公表国<br/>平力造, 伊藤綾香, 五井薫, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野学. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会; 2009 May 28-30; 大宮.</p> | <p>公表国</p>               |   |
| <p>販売名(企業名)</p>  | <p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>   |  | <p>研究報告の公表状況</p>  |  | <p>日本</p>                |   |
| <p>研究報告の概要</p>   | <p>○輸血関連感染(疑)報告症例の現状と解析(2008年)<br/>【はじめに】日本赤十字社では、薬事法に基づき全国の医療機関より収集した副作用・感染症報告を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告している。2008年に報告された輸血関連感染(疑)症例149例の現状と解析結果について報告する。<br/>【対象と方法】調査対象がウイルスに起因する場合は当該製剤の保管検体等による個別NATにより、細菌の場合は当該製剤(使用済みバッグ)又は同一製造番号の血漿の細菌培養試験等により調査を行い解析した。<br/>【結果と考察】149例の病原体別内訳はHBV61例(41%)、HCV38例(26%)、細菌46例(31%)、HEV2例、HIV1例、CMV1例であった。日赤調査によりHBV4例、HEV2例及び細菌2例の献血者検体に病原体を検出した。HBV4例、HEV1例は患者ウイルスとの塩基配列比較により因果関係が高いと評価した。残るHEV1例(輸血後患者ウイルス陰性)は、症状・輸血前後の血清学的検査結果により因果関係が高いと評価した。このHEV2例は、血漿分画製剤の製造販売業者からの献血後情報を発端により判明した事例であった。細菌2例は当該製剤(血小板製剤)からStaphylococcus aureus及びStreptococcus dysgalactiae ssp. equisimilisが同定され、各々患者菌株との遺伝子型別試験等の結果から因果関係が高いと評価した。輸血後B型肝炎の1例の受血者は、その後劇症肝炎により死亡した。輸血後感染症は種々の安全対策及び医療機関による適正使用の推進により減少傾向にある。日赤では安全性をこれまで以上に向上させる目的で2008年8月より血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法へ変更し、また、NATについてもより感度の高い新NATシステムによる検査を導入した。ヘモビジュランスの一環として輸血関連感染症の動向を今後も注視し、安全対策の効果を検証し、解析結果をフィードバックし、更なる血液製剤の安全性向上に資することとしたい。</p> |  |   |  |                          | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20<br/>赤十字アルブミン25<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる感染症伝播等</p> |
| <p>報告企業の意見</p>   |   |  | <p>今後の対応</p>  |  |                          |   |
| <p>2008年に全国の医療機関から報告された輸血関連感染症例の現状とその解析結果についての報告である。<br/>日本赤十字社では、血清学的検査に加え、HBV、HCV、HIVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。また、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(平成20年12月26日付薬食発第1226011号)に基づき、輸血感染症の調査を行っている。</p> |   |  | <p>輸血感染症に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。検査精度向上のため、これまでの凝集法と比べて、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)及び精度を向上させた新NATシステムを導入した。</p> |  |                          |   |



## O-053 輸血関連感染(疑) 報告症例の現状と解析 (2008年)

日本赤十字社血液事業本部安全管理課

平 力造, 伊藤綾香, 五井 薫, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野 学

TEL: 03-5534-7503 FAX: 03-5534-3774 E-mail: taira@bs.jrc.or.jp

【はじめに】日本赤十字社では、薬事法に基づき全国の医療機関より収集した副作用・感染症報告を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告している。2008年に報告された輸血関連感染(疑)症例149例の現状と解析結果について報告する。【対象と方法】調査対象がウイルスに起因する場合は当該製剤の保管検体等による個別NATにより、細菌の場合は当該製剤(使用済みバッグ)又は同一製造番号の血漿の細菌培養試験等により調査(日赤調査)を行い解析した。【結果と考察】149例の病原体別内訳はHBV 61例(41%)、HCV 38例(26%)、細菌 46例(31%)、HEV 2例、HIV 1例、CMV 1例であった。日赤調査によりHBV 4例、HEV 2例及び細菌 2例の献血者検体に病原体を検出した。HBV 4例、HEV 1例は患者ウイルスとの塩基配列比較により因果関係が高いと評価した。残るHEV 1例(輸血後患者ウイルス陰性)は、症状・輸血前後の血清学的検査結果により因果関係が高いと評価した。このHEV 2例は、血漿分画製剤の製造販売業者からの献血後情報を発端により判明した事例であった。細菌 2例は当該製剤(血小板製剤)から *Staphylococcus aureus* 及び *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* が同定され、各々患者菌株との遺伝子型別試験等の結果から因果関係が高いと評価した。輸血後B型肝炎の1例の受血者は、その後劇症肝炎により死亡した。輸血後感染症は種々の安全対策及び医療機関による適正使用の推進により減少傾向にある。日赤では安全性をこれまで以上に向上させる目的で2008年8月より血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法へ変更し、また、NATについてもより感度の高い新NATシステムによる検査を導入した。ヘモビジュランスの一環として輸血関連感染症の動向を今後も注視し、安全対策の効果を検証し、解析結果をフィードバックし、更なる血液製剤の安全性向上に資することとした。

## O-054 20 プール NAT 導入後、初めて輸血後 HCV 感染を確認された再生不良性貧血の一例

名古屋市立大学病院輸血部<sup>1)</sup>、名古屋市立大学医学研究科腫瘍・免疫内科学<sup>2)</sup>、

愛知県赤十字血液センター<sup>3)</sup>、日本赤十字社中央血液研究所<sup>4)</sup>

小池史泰<sup>1)</sup>、坂野章吾<sup>1)</sup>、石田高司<sup>2)</sup>、越知則子<sup>2)</sup>、村瀬幸雄<sup>2)</sup>、尾関一輝<sup>1)</sup>、溝上雅史<sup>1)</sup>、楠本 茂<sup>2)</sup>、

小松弘和<sup>2)</sup>、上田龍三<sup>2)</sup>、神谷 忠<sup>3)</sup>、柚木久雄<sup>4)</sup>

TEL: 052-851-5511 FAX: 052-858-7410 E-mail: sbannos@med.nagoya-cu.ac.jp

輸血後 HCV 感染は HBV 感染に比べて、感染リスクの推定が困難な程、非常に少ない。今回、20 プール NAT 検査導入後、はじめて、輸血後 HCV 感染が成立した症例を経験した。54 歳、女性、最重症再生不良性貧血。輸血前感染症検査で HCV 抗体陰性、HCV コア蛋白陰性。2007 年 6 月 20 日に初回輸血。ATG、CyA 治療は効果なく、2007 年 10 月 1 日の同種骨髄移植前の感染症検査で肝機能正常、HCV 抗体 (CLEIA) 陰性であったが HCV コア蛋白が陽性 (28183.1fmol/L) を認めた。血液センターに副作用報告し、当院の輸血前凍結保存血清で HCV-RNA (PCR) 陰性を確認した。輸血に使用された 54 本 (RCC または PC) すべての保管検体の HCV 個別 NAT を実施し、1 検体 (8 月 17 日、RCC 輸血) の HCV-RNA 陽性検体が特定できた。この血液の分画原料用血漿を用い、患者、献血者の HCV コア領域 (196bp)、およびコア~E1~E2 領域 (1279bp) の核酸配列を RT-PCR direct sequence、分子系統樹により比較解析した。両者の核酸配列が一致し、輸血による HCV 感染と考えられた。2007 年 10 月 17 日に骨髄移植を施行し、2008 年 3 月 30 日に肺炎のため死亡された。HCV 混入血の輸血から約 7 ヶ月の経過で HCV 抗体が陽性になることはなく、AST/ALT の上昇もほとんどなかったが、HCV コア蛋白値は 5000fmol/L 以上であった。20 プール NAT 陰性献血血液由来の血液製剤からの HCV 感染の報告は本邦では初めてであり、本例は非常に微量な HCV が、宿主の免疫能低下により、感染が成立したこと。肝機能異常がなく、HCV 抗体陰性であり、HCV コア蛋白が測定されなければ、最後まで HCV 感染は不明あり、移植後免疫能が回復したときに肝炎発症した可能性がある。血液疾患など宿主の免疫能により、極めて微量の HCV により、感染が成立し、輸血後感染症検査の重要性、HCV コア蛋白測定の必要性を示唆している。

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<br/>2009. 5. 18</p>   | <p>新医薬品等の区分<br/>該当なし</p> | <p>総合機構処理欄</p>   |
| <p>一般的名称</p>   | <p>人血清アルブミン</p>   |  |   |   | <p>公表国</p>               |  |
| <p>販売名(企業名)</p>  | <p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社)<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>   |  | <p>研究報告の公表状況</p>  | <p>Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team.<br/>N Engl J Med. 2009 May 22.</p> | <p>世界各国</p>              |  |
| <p>研究報告の概要</p>   | <p>○ヒトにおけるブタ由来の新型インフルエンザA型ウイルスの発現<br/>背景: 米国において、2009年4月15日と4月17日に、疫学的に無関係な患者2例の検体でブタ由来の新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(S-OIV)が同定された。同一のウイルス株が、メキシコ、カナダ、その他の地域で検出された。我々は、急速に拡大しつつある米国のアウトブレイクで確定されたヒトS-OIV感染症例642例を報告する。<br/>方法: 米国でsubtype分類されていないヒトのインフルエンザA型感染の強化サーベイランスが実行された。検体は、RT-PCR法によるS-OIVの確認検査を行うために、米国疾病対策センターに送られた。<br/>結果: 4月15日から5月5日までの期間に、S-OIV感染確定例合計642症例が41の州で確認された。患者の年齢は3ヵ月齢～81歳の範囲で、60%は18歳以下であった。データのある患者のうち、18%にメキシコへの最近の渡航歴があり、16%はS-OIVアウトブレイクが発生した学校で特定された。最も好発した症状は、発熱(患者の94%)、咳(92%)、咽喉炎(66%)であった。25%の患者は下痢を呈し、25%に嘔吐があった。入院の状況が判明した患者399名のうち、36名(9%)が入院を必要とした。データを有する22名の入院患者のうち、12名は季節性インフルエンザ重症化の高いリスクを示す特徴があり、11名は肺炎をきたし、8名は集中治療室での治療を要し、4名は呼吸不全を起こし、2名は死亡した。S-OIVは、今まで同定されていない固有のゲノム組成を持つと判断された。<br/>結論: ブタ由来の新型インフルエンザA型ウイルスは、軽症から重症疾患まで引き起こす、発熱性呼吸器感染症アウトブレイクの原因として特定された。確認された症例数は、実際の発現症例よりも少ない可能性が高い。</p> |  |   |   |                          | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20<br/>赤十字アルブミン25<br/>赤十字アルブミン20%静注4g/20mL<br/>赤十字アルブミン20%静注10g/50mL<br/>赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすること由来する感染症伝播等</p> |
| <p>報告企業の意見</p>   |   |  | <p>今後の対応</p>  |   |                          |  |
| <p>2009年4月以降、米国において急速に拡大したブタ由来の新型インフルエンザA型(H1N1)アウトブレイクの確定症例642例の報告である。<br/>インフルエンザウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。本剤によるインフルエンザウイルス感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれているため、本剤の安全性は確保されていると考える。</p> |   |  | <p>日本赤十字社では、問診で発熱などの体調不良者を献血不適としている。更に、平成21年5月18日付薬食血発第0518001号「新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について」に基づき、新型インフルエンザの患者又は罹患の疑いのある患者と7日以内に濃厚な接触があった人の献血を制限するほか、献血後に新型インフルエンザと診断された場合には当該血漿の使用を禁止している。新型インフルエンザが流行した場合、献血者減少につながることも予想されることから、今後も引き続き情報の収集に努める。</p> |   |                          |  |

19

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2009

VOL. 360 NO. 25

## Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

On April 15 and April 17, 2009, novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) was identified in specimens obtained from two epidemiologically unlinked patients in the United States. The same strain of the virus was identified in Mexico, Canada, and elsewhere. We describe 642 confirmed cases of human S-OIV infection identified from the rapidly evolving U.S. outbreak.

#### METHODS

Enhanced surveillance was implemented in the United States for human infection with influenza A viruses that could not be subtyped. Specimens were sent to the Centers for Disease Control and Prevention for real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction confirmatory testing for S-OIV.

#### RESULTS

From April 15 through May 5, a total of 642 confirmed cases of S-OIV infection were identified in 41 states. The ages of patients ranged from 3 months to 81 years; 60% of patients were 18 years of age or younger. Of patients with available data, 18% had recently traveled to Mexico, and 16% were identified from school outbreaks of S-OIV infection. The most common presenting symptoms were fever (94% of patients), cough (92%), and sore throat (66%); 25% of patients had diarrhea, and 25% had vomiting. Of the 399 patients for whom hospitalization status was known, 36 (9%) required hospitalization. Of 22 hospitalized patients with available data, 12 had characteristics that conferred an increased risk of severe seasonal influenza, 11 had pneumonia, 8 required admission to an intensive care unit, 4 had respiratory failure, and 2 died. The S-OIV was determined to have a unique genome composition that had not been identified previously.

#### CONCLUSIONS

A novel swine-origin influenza A virus was identified as the cause of outbreaks of febrile respiratory infection ranging from self-limited to severe illness. It is likely that the number of confirmed cases underestimates the number of cases that have occurred.

The members of the writing group (Fatimah S. Dawood, M.D., Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development; and Seema Jain, M.D., Lyn Finelli, Dr.P.H., Michael W. Shaw, Ph.D., Stephen Lindstrom, Ph.D., Rebecca J. Garten, Ph.D., Larisa V. Gubareva, M.D., Ph.D., Xiyun Xu, M.D., Carolyn B. Bridges, M.D., and Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., M.P.P., Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases — all at the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta) assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Dawood at the Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. NE, MS A-32, Atlanta, GA 30333, or at fdawood@cdc.gov; or to Dr. Shaw at the Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. NE, MS G-16, Atlanta, GA 30333, or at mshaw1@cdc.gov.

\*The members of the Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team are listed in the Appendix.

This article (10.1056/NEJMoa0903810) was published on May 7, 2009, and was last updated on June 3, 2009, at NEJM.org.

N Engl J Med 2009;360:2605-15.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

**T**RIPLE-REASSORTANT SWINE INFLUENZA viruses, which contain genes from human, swine, and avian influenza A viruses, have been identified in swine in the United States since 1998,<sup>1,2</sup> and 12 cases of human infection with such viruses were identified in the United States from 2005 through 2009.<sup>3</sup> On April 15 and April 17, 2009, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) identified two cases of human infection with a swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) characterized by a unique combination of gene segments that had not been identified among human or swine influenza A viruses. As of May 5, 2009, cases of human infection with the same novel virus have also been identified in Mexico, Canada, and elsewhere. We report the first 642 confirmed cases of human infection with this virus in the United States.

#### METHODS

##### PATIENTS IN OUTBREAK

On March 30, 2009, in San Diego County, California, a 10-year-old boy with asthma (Patient 1) had an onset of fever, cough, and vomiting. On April 1, he was evaluated in an urgent care clinic, where he received treatment for his symptoms. He recovered from the illness within approximately 1 week. An influenza A virus that could not be sub-typed was identified from a nasopharyngeal specimen that was collected from Patient 1 as part of a clinical trial to evaluate an experimental diagnostic test. As specified by the study protocol, the specimen was then sent to a reference laboratory for further testing and was found to be positive for influenza A virus but negative for both human H1 and H3 subtypes, with the use of real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) testing. On April 15, the CDC received the clinical specimen and identified a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin. On the same day, the CDC notified the California Department of Public Health, and an epidemiologic investigation was initiated by state and local health department officials and animal health officials. A viral isolate was found to contain genes from triple-reassortant swine influenza viruses that were known to circulate among swine herds in North America and two genes encoding the neuraminidase and matrix proteins that were most closely related to genes of viruses obtained from

ill pigs in Eurasia, according to results available in GenBank.

On March 28, 2009, in Imperial County, California, a 9-year-old girl (Patient 2) without an epidemiologic link to Patient 1 had an onset of cough and fever. Two days later, she was taken to an outpatient clinic that was participating in an influenza surveillance project. A nasopharyngeal swab was collected at the clinic. Patient 2 was treated with amoxicillin-clavulanate, and she had an uneventful recovery. The nasopharyngeal specimen was sent to the Naval Health Research Center in San Diego, where an influenza A virus that could not be subtyped was identified. The specimen was shipped to the CDC, where it was received on April 17, and a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin was identified. The genotype of the virus was similar to that of the virus isolated from the sample obtained from Patient 1. On April 17, both cases were reported to the World Health Organization (WHO), according to the provisions of the International Health Regulations.

Epidemiologic investigation of Patients 1 and 2 revealed that neither patient had a recent history of exposure to swine. According to protocol, the identification of these two epidemiologically unlinked patients with novel S-OIV infection prompted the CDC to notify state and local health departments, which initiated case investigations and implemented enhanced surveillance for influenza A viruses that could not be subtyped. The CDC issued recommendations to clinicians, asking that they consider the diagnosis of S-OIV infection in patients with an acute febrile respiratory illness who met the following criteria: residence in an area where confirmed cases of human infection with S-OIV had been identified, a history of travel to such areas, or contact with ill persons from these areas in the 7 days before the onset of illness. If S-OIV infection was suspected in a patient, clinicians were asked to obtain a nasopharyngeal swab from the patient and to contact their state and local health departments in order to facilitate initial testing of the specimen by RT-PCR assay at the state public health laboratory. State public health laboratories were asked to send all specimens identified as influenza A viruses that could not be subtyped to the CDC for further investigation. Additional cases were identified with the use of a nationally standardized case definition of confirmed swine influenza A (H1N1) vi-

rus infection, which was defined as an acute febrile respiratory illness with the presence of S-OIV confirmed by real-time RT-PCR, viral culture, or both.

This report was exempt from the requirement for institutional review, and the privacy rule of the Health Insurance Portability and Accountability Act did not apply since it was a public health investigation.

#### REAL-TIME RT-PCR

The CDC has developed a real-time RT-PCR assay to detect seasonal influenza A, B, H1, H3, and avian H5 serotypes. This assay has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) and was distributed in December 2008 through U.S. Public Health laboratories and the WHO's Global Influenza Surveillance Network. Primers and probes specific for swine influenza A (H1 and H3 subtypes) were recently developed and tested for use in a modified version of this assay for the detection of human infection with swine influenza viruses. These previously developed reagents allowed the CDC to quickly modify the existing assay for specific detection of S-OIV. Technical details on this assay have been published on the WHO Global Influenza Programme Web site at [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimertPCRprotocol\\_20090428.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimertPCRprotocol_20090428.pdf).

#### NUCLEOTIDE SEQUENCING AND PHYLOGENETIC ANALYSIS

A total of 49 viral isolates from specimens obtained from patients with confirmed S-OIV infection in 13 states in the United States were grown in MDCK cell cultures. Amplicons for sequencing were generated by reverse transcription, followed by PCR amplification to generate overlapping double-stranded DNA amplicons covering each of eight segments of the influenza virus genome. Primers were designed to bind approximately every 200 to 250 nucleotides along the genome with degenerate bases to allow for sequence variation (for details, see the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at [NEJM.org](http://NEJM.org)).

Sequencing reactions were performed on a standard high-throughput sequencing system with the use of BigDye Terminator, version 3.1 (Applied Biosystems) with 1 mm<sup>3</sup> of template double-stranded DNA. Sequence data were assembled and contiguous sequences were generated with the

Sequencher software package, version 4.7 (Gene Codes). All sequence data that were used in this study are available from GenBank (see the Supplementary Appendix for details).

#### PHYLOGENETIC ANALYSIS

Phylogenetic trees were inferred with the use of the maximum-likelihood method in the GARLI 0.96b7 package. All phylogenetic analyses were visualized in TreeView, version 1.6.6.

## RESULTS

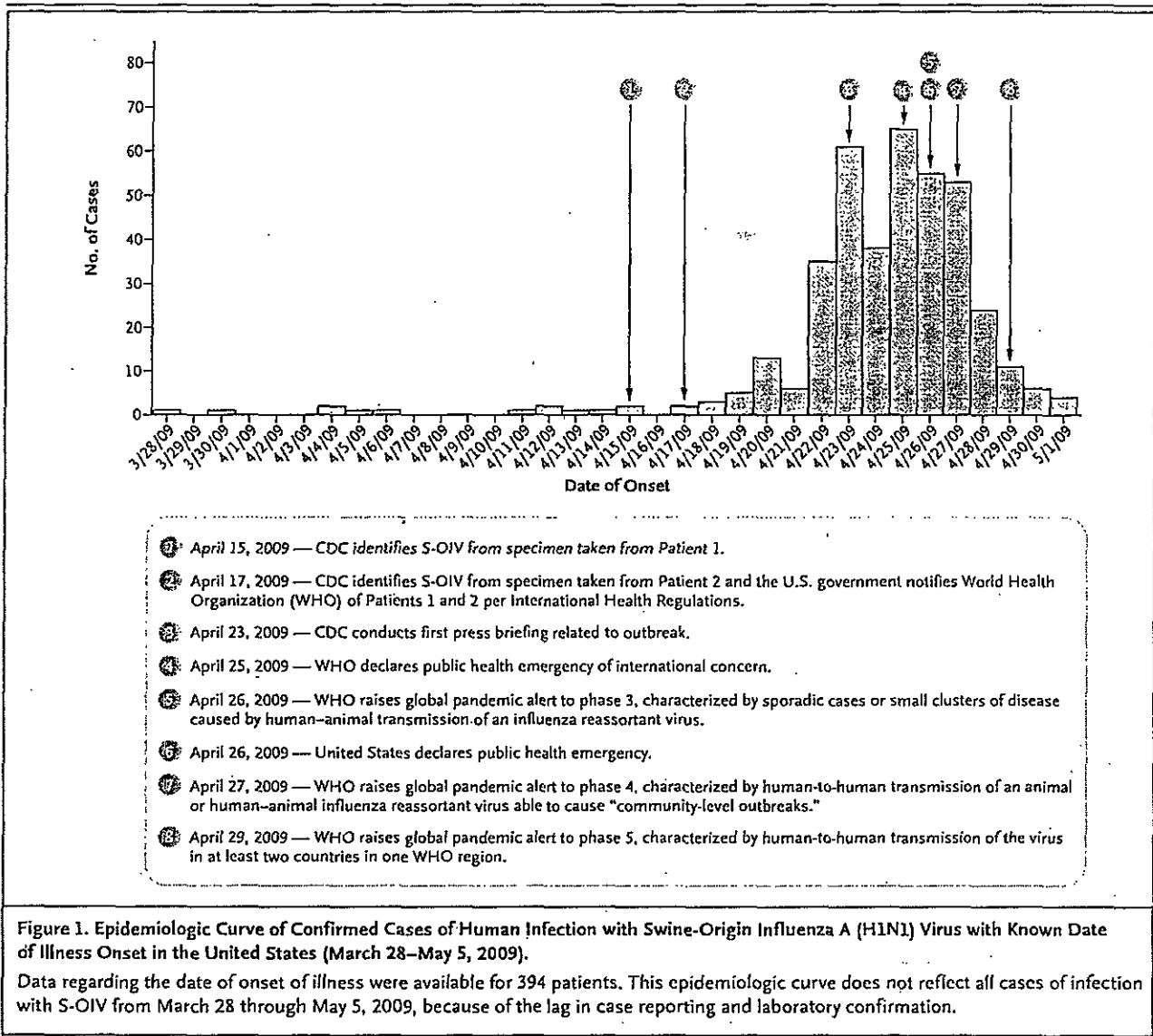
#### PATIENTS

From April 15 through May 5, 2009, a total of 642 confirmed cases of human infection with the outbreak strain of S-OIV were identified in 41 states (Fig. 1 and 2). Cases of human infection with the outbreak strain of S-OIV were also reported in Mexico, Canada, and other countries.<sup>4</sup> Among 381 U.S. patients for whom data were available, 18% reported having traveled to Mexico within 7 days before the onset of illness; of these patients, 7 were subsequently hospitalized.

Four clusters of confirmed S-OIV infection were identified early in the investigation in schools and universities in South Carolina (7 students), Delaware (22 students), Texas (5 students), and New York (70 students, school staff, and contacts of students). Some students attending the school in New York where the cluster of confirmed cases occurred and who did not have confirmed infection were reported to have traveled to Mexico during the week preceding the cluster of illnesses. In addition to the confirmed cases that were identified in the four school outbreaks, respiratory illnesses for which samples were not obtained occurred among household and school contacts of patients with confirmed S-OIV infection.

#### DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES

The age of patients with confirmed S-OIV infection ranged from 3 months to 81 years (Table 1). A total of 40% of patients were between the ages of 10 and 18 years, and only 5% of patients were 51 years of age or older. Among the patients for whom clinical information was available, the most common symptoms were fever (94%), cough (92%), and sore throat (66%). In addition, 25% of patients had diarrhea, and 25% had vomiting.



Of the 399 patients with confirmed S-OIV infection for whom hospitalization status was known, 36 (9%) required hospitalization. The age of hospitalized patients ranged from 19 months to 51 years. Of the 22 hospitalized patients for whom data were available, 4 (18%) were children under the age of 5 years, and 1 patient (4%) was pregnant. Nine patients (41%) had chronic medical conditions: a 41-year-old woman with autoimmune disease treated with multiple immunosuppressive agents; a 35-year-old man with Down's syndrome and a history of congenital heart disease; a 33-year-old woman who was 35 weeks pregnant and who had been in relatively good health with a history of mild asthma and psoriasis

that were not being treated with medications; a 22-month-old child with a history of neonatal myasthenia gravis, a ventriculoseptal defect, swallowing dysfunction, and chronic hypoxia; and five patients with asthma alone. Seven patients (32%) reported having traveled to Mexico within 7 days before the onset of illness. Eleven patients (50%) had radiologically confirmed pneumonia, including one patient who had pneumomediastinum, one patient who had necrotizing pneumonia, and one patient who had an empyema that was surgically drained, with no growth from culture of empyema fluid. Eight patients (36%) required admission to an intensive care unit, and four patients (18%) had respiratory failure requiring