

## 本邦における E 型肝炎ウイルス輸血感染の現状

田中 亜美<sup>1)</sup> 星 友二<sup>1)</sup> 長谷川 隆<sup>1)</sup> 坂田 秀勝<sup>2)</sup> 古居 保美<sup>1)</sup>  
後藤 直子<sup>3)</sup> 平 力造<sup>3)</sup> 松林 圭二<sup>1)</sup> 佐竹 正博<sup>1)3)</sup>

E 型肝炎ウイルス (HEV) の輸血感染対策を検討するため、輸血後 E 型肝炎感染患者として、既報 (Transfusion 2017) の 19 例も含め、2018 年までに判明した 34 症例について解析した。

原因献血者は全国に分布し、関東甲信越での献血者が半数以上を占めた。原因血液の 88.2% (30 例) が HEV RNA 陽性かつ HEV 抗体陰性で、多くは HEV 感染初期と考えられた。分子系統解析の結果、原因 HEV 株の遺伝子型は 3 型が 29 例 (90.6%)、4 型が 3 例 (9.4%) で、それぞれ異なるクラスターに存在し、多様性に富むことが示された。

一方、輸血後感染 34 症例中少なくとも 16 例 (47.1%) は免疫抑制状態にあった。多くは一過性急性肝炎であったが、確認できた半数 (8 例) でウイルス血症が 6 カ月以上持続した。臨床経過中の最大 ALT 値の中央値は 63IU/l で、輸血による最少感染成立 HEV RNA 量は 2.51log IU と推定された。輸血されたウイルス量や遺伝子型と、最大 ALT 値に相関は認められなかった。

HEV RNA スクリーニングの全国導入は HEV 輸血感染対策として有効と考えられる。

キーワード：E 型肝炎ウイルス、輸血感染症、人獣共通感染症、核酸増幅検査

### はじめに

E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) は人獣共通感染症ウイルスであり、おもな保有動物であるブタやイノシシ、シカなどの肉や内臓を生、あるいは加熱不十分のまま摂食することによって経口感染する可能性がある。北海道では、国内で最も E 型肝炎患者の報告が多く、さらに重症化傾向が強い遺伝子型 HEV 4 型 (HEV-4) が多くみられること<sup>1)2)</sup>、また複数の輸血感染が確認されたことなどから<sup>3)~5)</sup>、2006 年 3 月より献血血液の核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test, NAT) スクリーニング検査を試行的に実施してきた。

一方、全国の献血者検体を用いた調査では、HEV IgG 抗体陽性率は約 3.4% で、東高西低の地域差はあるものの、全国で HEV 感染が確認されている<sup>6)</sup>。2016 年に実施した東京地域における個別 NAT による献血者の感染実態調査では、むしろ北海道よりも HEV RNA 陽性率が高いという結果であった<sup>7)</sup>。

健常人における HEV 感染の場合、99% 以上が不顕性感染で経過<sup>8)</sup>し、仮に肝炎を発症したとしても比較的軽症で治癒する。また、HEV 陽性血液が輸血された場合の感染率は 40~50% 程度<sup>3)9)</sup>、さらに臨床的に輸血後 E

型肝炎症状を呈するのはまれと報告されている<sup>9)</sup>。問題は臓器移植患者や造血幹細胞移植患者などの免疫抑制状態の患者においては慢性化しやすく、肝臓の線維化が急速に進行することにある<sup>9)~12)</sup>。

日本で 2015 年までに発生した HEV 輸血感染 19 症例については、すでに Satake らによって報告されている<sup>3)</sup>が、今後の血液事業における HEV 輸血感染対策を検討するため、その後 3 年間に発生した症例も含めて、HEV 輸血感染症例について新たに検討を加えたので報告する。

### 対象および方法

#### 対象および検体

対象は 2002 年から 2018 年までに判明した HEV 輸血感染症例 34 例である。献血者検体については保管検体を、患者検体は医療機関より提供された輸血前後の血漿または血清を解析に使用した。

#### HEV RNA の定量

リアルタイム reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法<sup>5)</sup>によって HEV RNA を定量した。核酸抽出には血漿または血清を 100~500μl 用いた。

1) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

2) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

3) 日本赤十字社血液事業本部

〔受付日：2019 年 9 月 3 日，受理日：2020 年 1 月 14 日〕

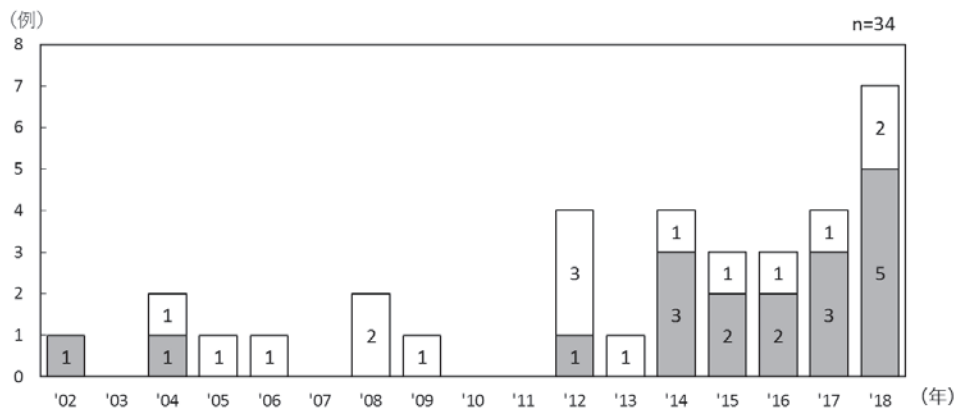


図1 HEV 輸血感染症例の推移 (報告年)

日本赤十字社への報告年ごとの HEV 輸血感染症例数の推移を示した (n=34)。灰色が自発報告、白が遡及調査によって判明した症例である。

また、国際標準品もしくはこれを用いて値付けした二次標準品を定量用スタンダードとして使用した。自動核酸抽出装置 QIASymphony SP と QIASymphony DSP Virus/Pathogen Kit または QIAamp MinElute Virus Spin Kit (いずれもキアゲン) またはスマイテスト EX-R&D (医学生物学研究所) を使用して核酸抽出液を得た。このうち 20 または 25 $\mu$ l を使用して、Applied Biosystems 7500 または 7900 (アプライドバイオシステムズ) を用いて定量した。

#### 献血者と患者の HEV RNA 配列の解析

上記と同様に核酸を抽出し、HEV ORF1 領域 (326 nt; nucleotide)<sup>5)</sup> と ORF2 領域 (412 nt)<sup>13)</sup> の nested RT-PCR を行い、ABI PRISM 3130xl (サーモフィッシャーサイエンティフィック) を使用して Direct Sequencing により決定した。献血者と患者から分離された HEV 株の塩基配列を比較した。また、得られた ORF2 領域 (412 nt) の塩基配列について MEGA 7<sup>14)</sup> を用いて分子系統解析を行い、遺伝子型を決定した。

#### HEV RNA 濃度の推定

定量限界以下の HEV RNA 低濃度検体については、ORF2 領域 (412 nt) の nested RT-PCR 法<sup>13)</sup> を 6 回実施した。血漿を 1ml 使用し、60 $\mu$ l で溶出したのち、10  $\mu$ l/reaction 使用した。この方法の検出感度は、国際標準品を段階希釈して求めたところ、95% LOD (limit of detection) : 72.8IU/ml (95% CI (confidence interval) : 38.0~218.8) であった。これらについて、統計ソフト JMP<sup>®</sup>13 (SAS) を用いてロジスティック回帰解析の逆推定により HEV RNA 濃度を推定した。

#### 抗体検査

IgG/IgM anti-HEV EIA キット (特殊免疫研究所) を用い、添付文書に従い抗 HEV-IgG、-IgM 抗体を測定した。

#### 患者が輸血されたウイルス量と最少感染成立 HEV RNA 量

患者が輸血された HEV 量を次式より求めた。また、最少感染 HEV RNA 量とは、今回の 34 例の HEV 輸血感染の中で、最少量で感染が成立したウイルス量と定義した。HEV ウイルス量は HEV RNA 量と等しいものとした。

輸血された HEV RNA 量 (IU) = (献血者保管検体中 HEV RNA 濃度 (IU/ml))  $\times$  (製剤中の血漿量 (ml))

#### 倫理

本検討は日本赤十字社血液事業研究倫理委員会の了承のもとに実施した。

## 結 果

#### HEV 輸血感染症例の年次推移

34 例の HEV 輸血感染の年次推移 (報告年) を図 1 に示した。医療機関からの自発報告が 18 例、遡及調査によって判明した症例が 16 例であった。

#### 原因献血者の詳細

HEV 輸血感染の原因となった血液の献血者 (以下、原因献血者) の年代と性別分布を図 2 に示した。同一献血者由来が 2 例 (同時製造品の分割血小板製剤と、遡及調査により判明した前回献血時の製剤) 含まれているため、32 例の結果とした。原因献血者は男性 29 名、女性 3 名、平均年齢は 40.7  $\pm$  11.4 歳であった。

原因献血者の採血地を図 3 に示した。採血地は関東甲信越が半数以上を占め (20 例)、続いて東海北陸 (4 例)、九州 (2 例)、東北 (1 例)、中四国 (1 例) の順に多かった。近畿での発生はなかった。なお、北海道からは 4 例の報告があるが、試行的 HEV NAT を開始した 2006 年以降、HEV 輸血感染の報告はない。

HEV 輸血感染の原因となった血液 (以下、原因血液) の HEV RNA 濃度と ALT 値の相関を図 4 に示した。HEV

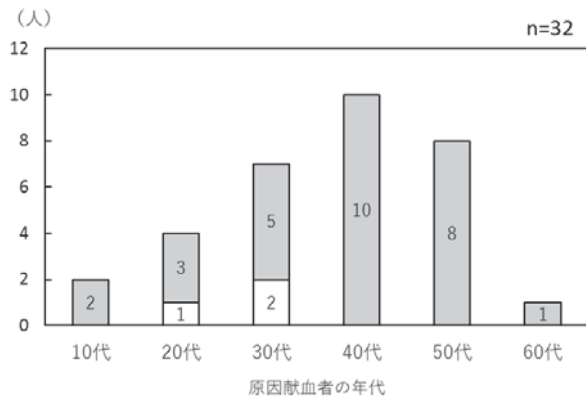


図2 原因献血者年代分布

同一献血者由来2例を除く原因献血者の年代および性別を示した (n=32). 灰色が男性, 白が女性である.

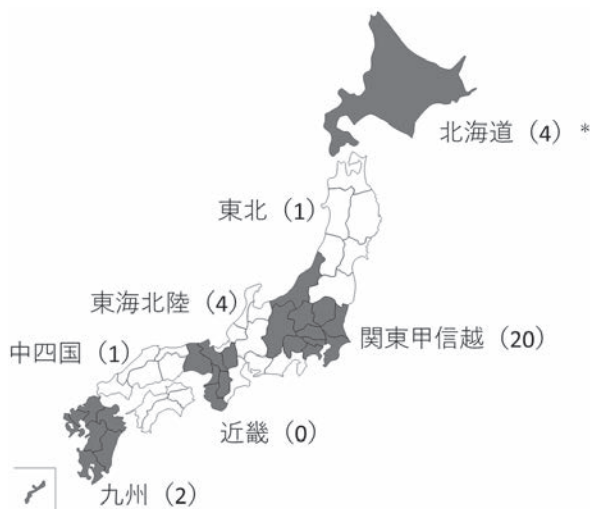


図3 原因献血者の採血ブロック血液センター

同一献血者由来2例を除く原因献血者の採血地をブロック血液センターごとに示した (n=32). カッコ内に人数を示した. \*: 北海道では試行的スクリーニングNATを導入した2006年以降, HEV 輸血感染は発生していない.

RNA濃度の中央値は3.9log IU/ml(最小~最大値: 0.20~6.72log IU/ml)であった. なお, 最小値の症例については低濃度であることが予想され, 使用できる検体量の制限から, nested RT-PCR法を6回行い, 6回中1回陽性(16.7%)となったため, この値を用いて0.20log IU/mlであると推定した.

原因献血者のALT中央値は28.0IU/l, 最大値は63 IU/lであった. ALT値は, 血液製剤の製造基準として2016年3月までは61IU/l未滿, 同年4月からは, 101 IU/l未滿を適合としている.

原因献血者は, 感染初期と考えられるHEV RNA陽性かつHEV-IgM/IgG抗体陰性が30例(88.2%)を占め, 抗体が確認される感染後期のHEV-IgM/IgG抗体陽性が1例, HEV-IgG抗体のみ陽性が3例であった.

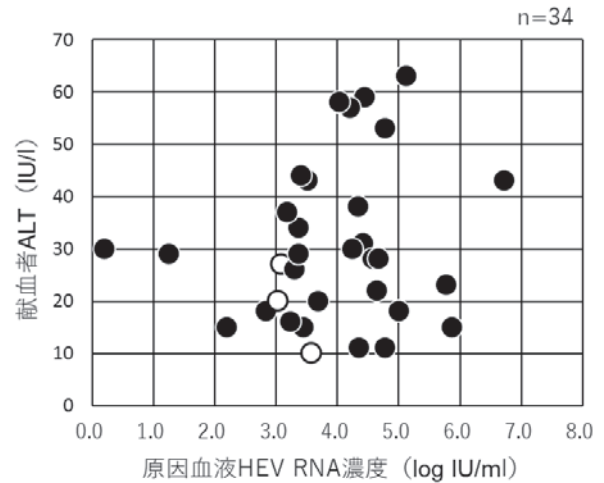


図4 原因血液のHEV濃度とALT値

原因献血者献血時のHEV RNA濃度およびALT値を示した (n=34). ●はHEV-3, ○はHEV-4を示す.

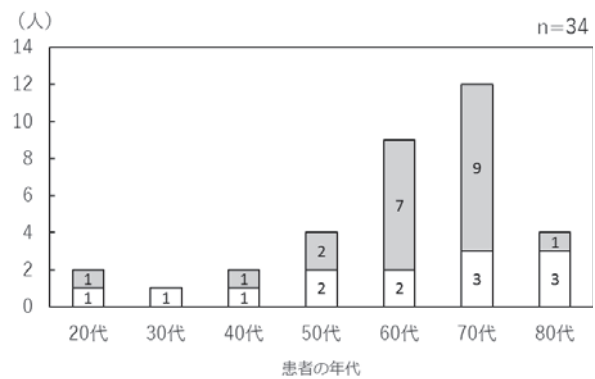


図5 患者の年代分布

患者の年代および性別を示した (n=34). 灰色が男性, 白が女性である.

また, 原因となった製剤種別は赤血球製剤が15例, 血漿製剤が4例, 血小板製剤が15例であった.

#### 患者の背景

患者の年代と性別分布を図5に示した. 男性21名, 女性13名, 平均年齢は64.2±15.2歳であった.

その多くは一過性急性肝炎として発症したが, 少なくとも16例(47.1%)が原疾患の治療等により免疫抑制状態にあったことが確認された. このうち8例(50.0%)においてはウイルス血症が6カ月以上持続した. これらはすべてHEV-3の感染によるものであった. 慢性肝炎の4例中, 3例でリバビリンが投与され<sup>3)15)</sup>, うち2例でリバビリンが奏効し, ウイルスは排除された.

輸血されたウイルス量と患者経過中の最大ALT値を図6に示した. 患者の最大ALTの中央値は631IU/lで, 1,000IU/l以上の症例が7例(20.6%)であった. 患者の最大ALT値は輸血されたウイルス量や遺伝子型と相関は認められなかった. 自発報告により判明した

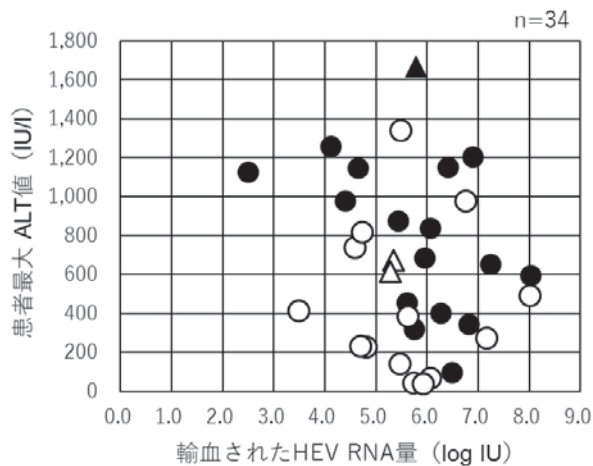


図6 輸血されたHEV量と患者の最大ALT値  
患者の輸血されたHEV量と、患者の臨床経過中の最大ALT値を示した(n=34)。**●**はHEV-3による自発報告症例、**○**はHEV-3による遡及調査症例、**▲**はHEV-4による自発報告症例、**△**はHEV-4による遡及調査症例を示した。

症例において、患者の多くが高いALT値を示す傾向があった。遡及調査により判明した症例のいくつかは、感染は成立していたものの、最大ALT値は36IU/l、39IU/lと、比較的軽微な経過をたどっていた。感染成立に要した最少感染HEV RNA量は2.51log IUと算出された。これは自発報告によるものであった。

2017年、高齢、長期の抗がん剤投与、HEV感染など、複合的な要因による死亡例が1例発生した<sup>16)</sup>。このHEV株は3b型であり、Takahashiらが報告した重症化に関連する変異(V239A, HEV-3 Hel/ORF1)<sup>17)</sup>は認めなかった。また、その後の聞き取り調査でこの原因献血者が献血の2カ月ほど前にシカの生肉を食していたことが判明した。

#### HEV株の遺伝子型

原因HEV株の分子系統解析の結果を図7に示した。HEV株の遺伝子型はHEV-3が29例(3a[5例], 3b[22例], 3e[1例], 3k[1例])、HEV-4が3例(4c[3例])であった。HEV-4はすべて北海道在住の献血者に由来していた。原因HEV株はそれぞれ異なるクラスターに属していた。

#### 考 察

献血血液のウイルススクリーニング技術の向上にとともに、近年HBVやHCVによる輸血感染症はほとんど発生していない一方で、HEVによる輸血感染症が注目されている。

2002年に本邦で国内初のHEV輸血感染症例が報告されてから<sup>5)</sup>、2018年までに34例が確認されている。2011年にHEV IgA抗体試薬が保険収載されたことや、認知度が上がってきた<sup>18)</sup>ためか、医療機関からの自発報告も

増加している(図1)。

一般に、HEV感染は男性に多い傾向があるとされる<sup>1)</sup>が、原因献血者においても同様の傾向がみられた。年齢は30代および40代に多く、40代男性の感染機会が最も多いと考えられた(図2)。

食肉によるHEV経口感染の可能性は以前より指摘されており、日本赤十字社では、安全対策として、ブタ、シカ、イノシシの肉や内臓を6カ月以内に生または生焼けの状態で食した場合は献血を辞退するようお願いしている。

北海道は国内で最もE型肝炎患者の報告が多い地域であり、また重症化傾向が強いHEV-4が多くみられる<sup>1)2)</sup>。しかし、2016年に実施した東京地域における献血者の感染実態調査では、HEV RNA陽性率は北海道(0.04%)よりも東京地域(0.07%、すべてHEV-3)で高いことが示された<sup>7)</sup>。Minagiらの報告<sup>19)</sup>や国立感染症研究所の報告<sup>20)</sup>においても、HEV感染者の分布に地域差があることが報告されている。本調査における原因献血者の献血地についても、関東甲信越が半数以上を占めており、既報と同様の結果であった(図3)。

原因血液のほとんどが抗体陰性(88%)であった。また、HEV RNA濃度の中央値は3.9log IU/mlであったが、中にはHEV RNA濃度が非常に高い(6~7log IU/ml)にも関わらず、ALT値が標準値を示す例もあった。このため、献血者のHEVスクリーニングという観点からは、HEV抗体やALT値は、HEV感染のマーカーあるいは代替マーカーにはなり難いと考えられた。

一方、患者の年齢は60代以上の高齢者が大多数を占めた。臓器移植患者や造血幹細胞移植患者など、免疫抑制状態においてはHEV感染が慢性化しやすいことが報告されている<sup>9)~12)</sup>。本調査においても、患者のおよそ半数が免疫抑制状態にあった。免疫抑制状態にある患者での慢性化率は50.0%と計算され、すべてHEV-3の感染によるものであった。

また、輸血されたウイルス量と患者の肝炎重症化に相関はなく、最も少ないHEV RNA量(2.51log IU)で感染が成立した患者の臨床経過中の最大ALT値は1,000 IU/lを超えた。このことからHEV輸血感染の患者の経過については、患者側の免疫応答などの要因も重要と考えられた<sup>21)</sup>。

分子系統解析の結果、原因献血者から分離された32例(同一献血者由来の症例を除く)のHEV株はそれぞれ異なるクラスターに存在し、多様性に富むことが示された。国内感染でみられるHEV遺伝子型の多くは3b、3a、4c(多い順)であるが、原因血液も3b、3aが大多数(84.4%)を占め、HEV-4は3例(9.4%)のみで、すべて北海道在住献血者由来であった。原因血液の中には世界的にも珍しい日本固有株3kが1例(3.1%)存在

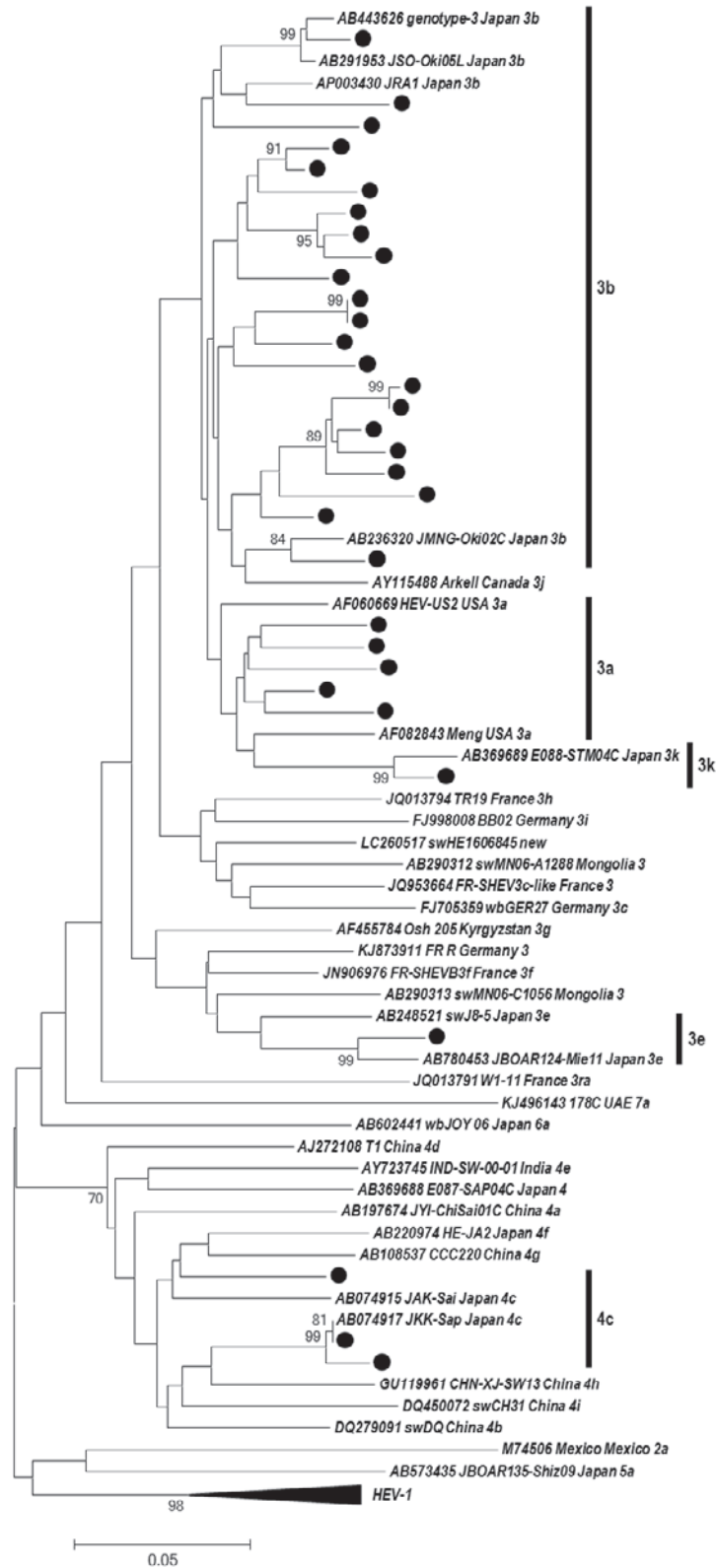


図7 原因 HEV 株の遺伝子型

分子系統解析の結果について示した。HEV ORF2 の 412 nt の配列を用い、データベース登録株 (Accession No., 株名, 国名, subgenotype) および献血者株とともに NJ (neighbor-joining method) 法によって作成した。同一献血者由来 HEV 株を除く今回の原因 HEV 株を●で示した (n=32)。原因 HEV 株の遺伝子型は、HEV-3 が 29 例、HEV-4 が 3 例であった (3a [5 例], 3b [22 例], 3e [1 例], 3k [1 例], 4c [3 例])。HEV-4 は全て北海道在住献血者由来であった。

した<sup>22)</sup>.

これまで重症化傾向が強く北海道からの報告が多い HEV-4 が注目されてきたが、今回の調査では、HEV-3 の輸血感染によって免疫抑制状態の患者の半数が慢性化した。また、複合的要因による死亡例も HEV-3 であったことから、今後は HEV-4 に限らず、HEV-3 についても注視していく必要があると思われた。

以前、Satake らが報告した最少感染成立 HEV RNA 量は 4.47log IU であった<sup>3)</sup>が、今回 4.14log IU、2.51log IU というごく少量の HEV が輸血されても感染が成立した症例が見いだされた。2.51log IU という HEV RNA 量は、現在世界で報告されている HEV 輸血感染症例の中では最も少ない HEV RNA 量である<sup>23)</sup>。この原因血液中の HEV 濃度は現在北海道で試行的に実施している HEV NAT 試薬 (Procleix HEV Assay, グリフォルス) であっても、数回に 1 度は検出できないと推定された。このため、今後、全献血者に対して HEV NAT を実施したとしても、極めて低い頻度ではあるが、HEV 輸血感染は発生する可能性があると考えられる。

日本よりも HEV 抗体保有率の高いドイツでは、HEV スクリーニング検出感度を個別検体当り 2,000IU/ml で十分としている<sup>23)</sup>が、この感度では今回の 34 例中 8 例 (HEV-4 を 2 例含む) が検出限界以下となってしまう (図 4)。今回調査した 34 例中 33 例 (97%) については 10IU/ml 程度の検出感度の HEV NAT があれば、検出可能であると考えられた。また、北海道では 20 プール HEV NAT (95%LOD 1,020IU/ml) 試行期間中に HEV 輸血感染の報告はない。このため、献血血液の HEV NAT スクリーニングは、検出感度については議論の余地はあるものの、HEV 輸血感染対策として有効と考えられる。

## 結 論

HEV 輸血感染の原因献血者は、北海道や関東に限らず全国で確認され、2.51log IU レベルの少量の HEV でも感染が確認された。現在、全国導入を検討している HEV NAT スクリーニングは HEV 輸血感染対策として有効と考えられる。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他: 本邦に於ける E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴: 全国集計 254 例に基づく解析. 肝臓, 47: 384—391, 2006.

- 2) Takahashi M, Okamoto H: Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan. Hepatology Research, 44: 43—58, 2014.
- 3) Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, et al: Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. Transfusion, 57: 280—288, 2017.
- 4) Matsubayashi K, Kang J, Sakata H, et al: A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic foodborne route. Transfusion, 48: 1368—1375, 2008.
- 5) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al: Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion, 44: 934—940, 2004.
- 6) Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al: A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. Vox Sang, 99: 307—313, 2010.
- 7) 平成 28 年 8 月 3 日開催 薬事・食品衛生審議会 血液事業部会安全技術調査会資料 資料 1 平成 28 年度第 1 回血液事業部会安全技術調査会.
- 8) 岡本宏明: E 型肝炎の現況. 総合臨牀, 60: 95—101, 2011.
- 9) Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al: Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet, 384: 1766—1773, 2014.
- 10) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. NEJM, 358: 811—817, 2008.
- 11) Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al: Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology, 140: 1481—1489, 2011.
- 12) Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al: Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood, 122: 1079—1086, 2013.
- 13) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J Clin Microbiol, 40: 3209—3218, 2002.
- 14) Kumar S, Stecher G, Tamura K: MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. Mol Biol Evol, 33: 1870—1874, 2016.

- 15) Miyoshi M, Kakinuma S, Tanabe Y, et al: Chronic Hepatitis E Infection in a Persistently Immunosuppressed Patient Unable to Be Eliminated after Ribavirin Therapy. *Intern Med*, 55: 2811—2817, 2016.
- 16) 日本赤十字社：輸血情報 1803-158 「E型肝炎ウイルス (HEV) 感染について」.  
[http://www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/yuketsuj\\_1803-158.pdf](http://www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/yuketsuj_1803-158.pdf) (2019年12月現在).
- 17) Takahashi K, Okamoto H, Abe N, et al: Virulent Strain of Hepatitis E virus Genotype 3, Japan. *Emerg. Infect. Dis*, 15: 704—709, 2009.
- 18) Kanayama A, Arima Y, Yamagishi T, et al: Epidemiology of domestically acquired hepatitis E virus infection in Japan: assessment of the nationally reported surveillance data. *J Med Microbiol*, 64: 752—758, 2015.
- 19) Minagi T, Okamoto H, Ikegawa M, et al: Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang*, 111: 242—246, 2016.
- 20) 最近のE型肝炎の増加について(2016年4月27日現在). *IASR*, 37: 134—136, 2016.
- 21) Murata K, Kang J, Nagashima S, et al: IFN- $\lambda$ 3 as a host immune response in acute hepatitis E virus infection. *Cytokine*, 125: e154816, 2020.
- 22) Miura M, Inoue J, Tsuruoka M, et al: Full-length genomic sequence analysis of new subtype 3k hepatitis E virus isolates with 99.97% nucleotide identity obtained from two consecutive acute hepatitis patients in a city in northeast Japan. *J Med Virol*, 89: 1116—1120, 2017.
- 23) Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al: Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill*, 19: 2014.

## THE CURRENT STATUS OF TRANSFUSION-TRANSMITTED HEPATITIS E VIRUS INFECTION IN JAPAN

Ami Tanaka<sup>1)</sup>, Yuji Hoshi<sup>1)</sup>, Takashi Hasegawa<sup>1)</sup>, Hidekatsu Sakata<sup>2)</sup>, Yasumi Furui<sup>1)</sup>, Naoko Goto<sup>3)</sup>, Rikizo Taira<sup>3)</sup>, Keiji Matsubayashi<sup>1)</sup> and Masahiro Satake<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

<sup>2)</sup>Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

<sup>3)</sup>Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

### Abstract:

To establish preventive measures against transfusion-transmitted Hepatitis E Virus infection (TT-HEV), we analyzed TT-HEV cases (n = 34) identified from 2005 to 2018, including 19 cases previously reported in *Transfusion* (2017; 57: 280-288).

The causative blood had been donated from across Japan, with more than half donated in the Kanto-Koshinetsu area. Thirty (88.2%) blood components tested positive for HEV-RNA and negative for HEV antibodies, suggesting that most of the causative products were donated in the early stage of HEV infection. On molecular phylogenetic analysis of the 32 HEV strains of TT-HEV, 29 (90.6%) and 3 (9.4%) cases were classified as HEV-3 and HEV-4, respectively. Each was found in a different cluster, showing high genetic diversity.

At least 16 (47.1%) patients were transfused under immunosuppression and developed acute hepatitis. HEV viremia persisted for more than 6 months in 8 immunosuppressed patients. The median maximum ALT level during the clinical course of 34 cases was 631 IU/l. The minimum infectious HEV dose through transfusion was 2.51 log IU. There was no correlation between infused dose or HEV genotype and maximum ALT value.

The risk of TT-HEV has emerged in Japan. HEV RNA screening will be useful to reduce it.

### Keywords:

HEV (hepatitis E virus), Transfusion-transmitted infection (TTI), zoonosis, NAT (nucleic acid amplification test)