

## ■ 症例報告

## 腎移植後の E 型肝炎の検討—4 症例の経験—

中川由紀<sup>1,5</sup>, 齋藤和英<sup>1</sup>, 池田正博<sup>1</sup>, 田崎正行<sup>1</sup>, 高橋公太<sup>2</sup>,  
大和田洋平<sup>3</sup>, 大城幸雄<sup>3</sup>, 大河内信弘<sup>3</sup>, 岡本宏明<sup>4</sup>, 富田善彦<sup>1</sup>

**The examination of hepatitis E after renal transplantation  
—A report of four cases—**

<sup>1</sup>*Division of Urology, Department of Regenerative and Transplant Medicine,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University,*

<sup>2</sup>*Otukadai Clinic,*

<sup>3</sup>*Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,  
Faculty of Medicine, University of Tsukuba,*

<sup>4</sup>*Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine,*

<sup>5</sup>*Department of Urology, Unonuma Institute of Community Medicine,  
Niigata University Medical and Dental Hospital*

Yuki NAKAGAWA<sup>1,5</sup>, Kazuhide SAITO<sup>1</sup>, Masahiro IKEDA<sup>1</sup>, Masayuki TASAKI<sup>1</sup>, Kota TAKAHASHI<sup>2</sup>,  
Yohei OWADA<sup>3</sup>, Yukio OHSHIRO<sup>3</sup>, Nobuhiro OHKOHCHI<sup>3</sup>, Hiroaki OKAMOTO<sup>4</sup>, Yoshihiko TOMITA<sup>1</sup>

## 【Summary】

Hepatitis E identified as a zoonosis with a natural reservoir in pigs.

Hepatitis E virus (HEV) infection attracted close attention in Japan after the fatal case of a patient with hepatitis E was reported in 2002, and after that reports of clinical HEV infection had increased rapidly. Infection via blood transfusion leads to further increased medical concerns. Subclinical infection is the most common situation, and rare cases of HEV infection develop acute hepatitis, which results in complete recovery. There were no data on chronic hepatitis E until recently. However, in organ-transplanted patients receiving immunosuppression therapy chronicity is a possibility, and these patients need close attention.

Here we report four cases that developed hepatitis E after kidney transplantation and were diagnosed in our institution. We investigated the potential route of HEV infection and present a detailed clinical course in our cases.

**Keywords:** kidney transplantation, hepatitis E virus, chronic hepatitis, HEV-RNA

## 1. はじめに

E型肝炎は、E型肝炎ウイルス（hepatitis E virus：HEV）によって引き起こされる、ブタ等を reservoir

とする人獣共通感染症である<sup>1)</sup>。2002年に国内感染のE型肝炎患者の死亡例が報告されて以来、日本でも注目されるようになり、E型肝炎の報告は急増している<sup>2)</sup>。さらに輸血に伴うE型肝炎も報告されている<sup>3)</sup>。HEVは不顕性感染に終わることが多く、発症しても急性肝炎を引き起こし一過性に終わるとされていたため、慢性肝炎への進行を引き起こすことはこれまで考えられてこなかった。しかし、免疫抑制療法下の臓器移植患者、血液疾患患者やヒト免疫不全ウイルス（hu-

<sup>1</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野, <sup>2</sup>大塚台クリニック, <sup>3</sup>筑波大学医学医療系消化器外科-臓器移植外科,

<sup>4</sup>自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門, <sup>5</sup>新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院  
(2017・3・1受領; 2017・5・23受理)

man immunodeficiency virus : HIV) 感染患者では慢性化する可能性があり、嚴重な対応が必要である<sup>24)</sup>。

われわれの施設で経験した、腎移植後にE型肝炎を発症した4症例のうち、2症例は通常の急性肝炎として速やかに寛解したが、2症例は慢性肝炎となり、治癒していない。今回、それぞれの症例の感染経路、臨床経過、および免疫抑制状態について検討したので報告する。

## II. 症 例

### 1. 症例 1

20歳男性。両側性低形成腎にて慢性腎不全のため、16歳時に母親をドナーとして preemptive で ABO 血液型不一致腎移植を施行した。導入期の免疫抑制療法として tacrolimus (FK, Prograf<sup>®</sup>), mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept<sup>®</sup>), methylprednisolone (MP, Medorol<sup>®</sup>), basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) の4剤が用いられた。移植後拒絶反応を呈することなく、移植腎機能は良好であったが、移植後早期にFKによる白質脳症を認め、cyclosporin (CYA, Neoral<sup>®</sup>) に変更している。そのほか移植後早期にサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染症による消化管穿孔を合併している (表1)。

移植後4年の定期外来受診時に AST 55 U/l, ALT 63 U/l と肝機能検査値の軽度上昇を認め、翌月 AST

153 U/l, ALT 375 U/l, LDH 205 U/l, ALP 610 U/l,  $\gamma$ -GTP 96 U/l, T-Bil 1.0 md/dl とさらに上昇を認めた。そのため、入院精査したところ、HEV RNA が陽性となり、4.9 log copy/ml のタイターであることが判明した。CMV, エプスタイン・バーン・ウイルス (Epstein-Barr virus : EBV), B型・C型肝炎ウイルスの急性期マーカーは陰性であった。生肉の摂取の既往はなかった。しかし、1カ月前に家族がイノシシ料理を食べ、患者は摂取がなかったが、同じ調理器具で調理した料理を摂取していた。入院後、免疫グロブリン製剤を投与し、輸液と利胆剤で肝胆道系酵素は速やかに改善した。肝生検では炎症細胞浸潤を認め、実質には focal necrosis があり、細網繊維の増殖を認め、肝炎の回復過程を示す所見であった (表2)。2カ月後に IgG-HEV 抗体 1.24 (+), IgM-HEV 抗体 >3.00 (+), IgA-HEV 抗体 1.66 (+) となり、4カ月後には肝機能は正常化し、HEV RNA も陰性化 (<2.0 log copy/ml) した (図1-1)。

### 2. 症例 2

40歳男性。原因疾患不明の慢性腎不全で、25歳時に透析導入となった。37歳の時、母親をドナーとして ABO 血液型不一致腎移植を施行した。免疫抑制療法は CYA, MMF, MP の3剤で維持していた。移植後、特に感染症の合併も拒絶反応も認められず、移植

表1 患者背景

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢, 性別	20歳, 男性	40歳, 男性	25歳, 男性	33歳, 男性
基礎疾患	両側性低形成腎	ネフローゼ症候群	逆流性腎症	不明
腎移植 (ABO タイプ)	不一致	不一致	一致	不適合
ドナー	母親	母親	父親	母親
現病歴	定期外来で急激な肝酵素上昇, 自覚症状 (-)	定期外来で急激な肝酵素上昇, 自覚症状: 倦怠感 (+)	定期外来で慢性的な肝酵素上昇, 自覚症状 (-)	定期外来で慢性的な肝酵素上昇, 自覚症状 (-)
食事歴	家族がイノシシ料理を喫食 (本人は不摂取)	焼肉屋で半生肉摂取歴あり	生肉摂取なし。焼肉屋での食事	生肉摂取なし。
導入期免疫抑制剤	FK → CYA, MP, MMF, Bax	CYA, MP, MMF, Bax	FTY720 治験症例 CYA, MP, MMF, Bax	rituximab, CYA, MP, MMF, Bax
発症時免疫抑制剤	CYA, MP, MMF	CYA, MP, MMF	CYA, MP (AE で MMF 休薬中)	CYA, MP, MMF

FK : tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>), MMF : mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>), MP : methylprednisolone (Medorol<sup>®</sup>), Bax : basiliximab (Simulect<sup>®</sup>), CYA : cyclosporin (Neoral<sup>®</sup>)

表 2 検査結果, 経過, 予後

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
発症時期 (移植後)	4 年	3 年	3 年	6 年
HEV 検査	IgA HEV 抗体 (+) HEV RNA (+)	IgA HEV 抗体 (+), HEV RNA (+)	IgA HEV 抗体 (-), HEV RNA (+) Genotype 3	IgA HEV 抗体 (+) HEV RNA (+) Genotype 3
発症時検査				
リンパ球 (/ $\mu$ l)	2,460	1,910	980	900
IgG (mg/dl)	1,095	1,604	464	697
AST (U/ $\ell$ )	153	387	90	53
ALT (U/ $\ell$ )	375	578	337	107
LDH (U/ $\ell$ )	205	192	270	167
ALP (U/ $\ell$ )	610	354	262	198
$\gamma$ -GTP (U/ $\ell$ )	96	268	91	93
T-Bil (md/dl)	1.6	1.3	0.7	0.6
肝生検結果	炎症細胞浸潤 (+) 実質は focal necrosis (+), 細網繊維増殖 (+) 回復過程	未実施	肝炎 (+), 線維化 (-)	実施予定
治療方法	利胆薬, 輸液, MMF 減量, 免疫グロブリン	利胆薬, 輸液, MMF 中止	利胆薬 ribavirin の投与	利胆薬のみ投与 ribavirin の投与を検討中
治癒期間	4 カ月 寛解	2 カ月 寛解	未治癒 慢性化	未治癒 慢性化
加療後 HEV 検査	HEV RNA (-)	HEV RNA (-)	HEV RNA (+) HEV 抗体 IgG (++) IgM (-), IgA (+)	HEV RNA (+) HEV 抗体 IgG (+) IgM (++++), IgA (+)

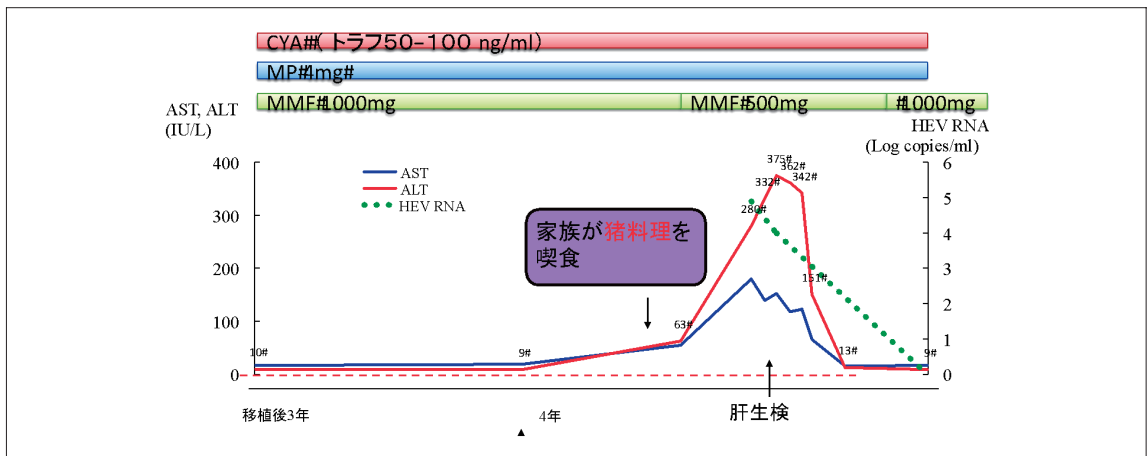


図 1-1 症例 1, 20 歳男性

青実線: AST, 赤実線: ALT, 緑点線: HEV RNA  
 CYA: cyclosporin (Neoral<sup>®</sup>), MMF: mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>),  
 MP: methylprednisolone (Medorol<sup>®</sup>)

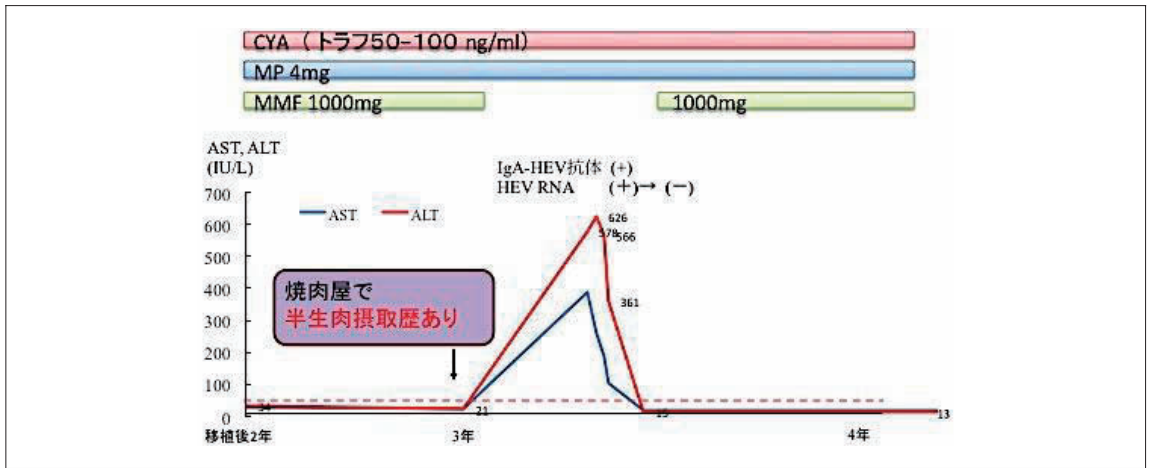


図 1-2 症例 2, 40 歳男性

青実線；AST，赤実線；ALT，緑点線；HEV RNA  
 CYA：cyclosporin (Neoral<sup>®</sup>)，MMF：mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>)，  
 MP：methylprednisolone (Medorol<sup>®</sup>)

腎機能は良好であった(表1)。移植後3年，全身倦怠感を訴え，外来受診時にAST 387 U/l，ALT 578 U/l，LDH 192 U/l，ALP 354 U/l， $\gamma$ -GTP 268 U/l，T-Bil 1.3 md/dlと急激な肝胆道系酵素の上昇が認められたため，緊急入院となった。CTでは胆道系に異常を認めず，薬剤性肝機能障害を考慮してCYA，MP以外はすべて中止した。精査したところIgA-HEV抗体とHEV RNA (3.0 log copy/ml)がともに陽性であり，4週間前に焼肉屋で半生豚レバーを摂取したことが聴取できた。CMV，EBV，B型・C型肝炎ウイルスは陰性であった。入院後，輸液と利胆剤で肝胆道系酵素は速やかに改善した。2カ月後肝胆道系酵素は正常化し，HEV RNAも陰性化(<2.0 log copy/ml)した(図1-2)。

発症後3年経過した時点で，IgG-HEV抗体0.44(+)，IgM-HEV抗体0.146(-)，IgA-HEV抗体0.077(-)，HEV RNA(-)であった(表2)。

### 3. 症例3

25歳男性。8歳時に両側尿管逆流症にて逆流防止術を施行するも，その後徐々に腎機能が低下し，18歳時に慢性腎不全のため父親をドナーとしてpreemptiveでABO血液型一致腎移植を施行した。FTY720の治療対象症例で，導入期の免疫抑制療法はCYA，MMF，MP，FTY720の4剤であった。移植後早期にBanff Iaの拒絶反応を認めたが，ステロイドパルス療法により

改善した。FTY720は治験中止に伴い終了となり，免疫抑制療法はCYA，MMF，MPの3剤で維持していた。腎移植1年後にニューモシス肺炎を発症し，この際，縦隔気腫を合併した。その後も帯状疱疹，手足に多数の尋常性疣贅が出現するなど，複数のウイルス感染症を合併した。そのためMMFは中止となり，維持免疫抑制療法はCYA，MPの2剤であった。移植腎機能は感染症を繰り返すことで軽度低下したが，Cr 1.3-1.5 mg/dlで推移していた(表1)。

腎移植後3年経過時に，定期外来受診時検査でAST 43U/l，ALT 119 U/lの軽度上昇を認めた。HCV，EBV，B型・C型肝炎ウイルスは陰性であった。食事指導のみで翌月にはAST 24 U/l，ALT 56 U/lに低下したため，そのまま経過観察とした。しかし，翌年AST 90 U/l，ALT 337 U/l，LDH 270 U/l，ALP 262 U/l， $\gamma$ -GTP 91 U/l，T-Bil 0.7 md/dlと再度，肝逸脱酵素の上昇を認めたため，精査したところ，IgA-HEV抗体は陰性であったが，HEV RNA (3.1 log copy/ml)が陽性であることが判明した。生肉摂取の既往もなく，HEVの感染経路は同定できなかった。急激な肝胆道系酵素の上昇を認めなかったこと，自覚症状がなかったことから利胆剤で外来経過観察とした。しかし，2年経過して，IgG-HEV抗体>3.0(+)，IgM-HEV抗体0.36(-)，IgA-HEV抗体1.15(+)と，IgGクラスとIgAクラスのHEV抗体は陽性となり，HEV RNAも陽性のまま徐々に増加し(4.9 log copy/ml)，

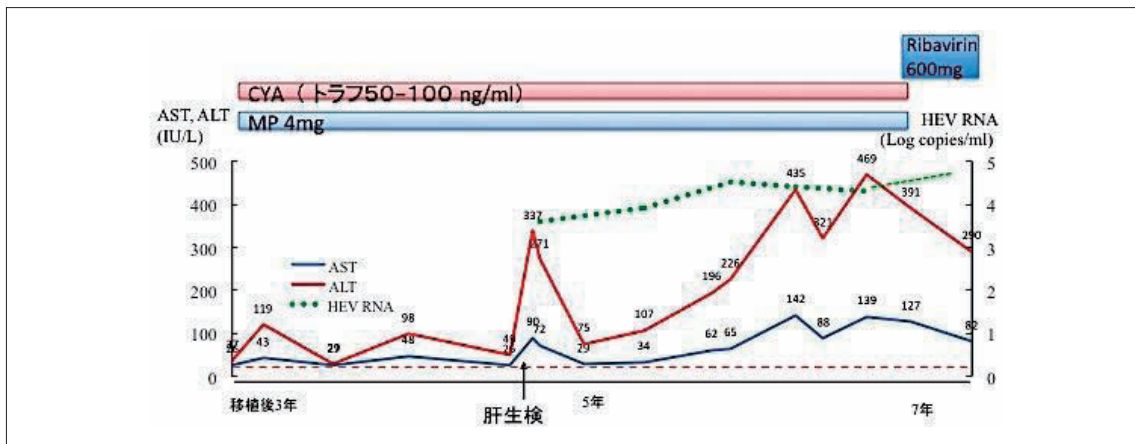


図 1-3 症例 3, 25 歳男性

青実線；AST, 赤実線：ALT, 緑点線：HEV RNA  
 CYA：cyclosporin (Neoral<sup>®</sup>), MMF：mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>),  
 MP：methylprednisolone (Medorol<sup>®</sup>)

肝胆道系酵素も上昇し, AST 100-130 U/l, ALT 300-450 U/l を推移した。そのため, 入院とし肝生検を施行したところ, 炎症細胞浸潤を認め, 線維化はなくアクティブな肝炎所見を認めた。慢性肝炎と診断し, ribavirin の投与を開始したところ, 肝胆道系酵素は改善傾向にある。HEV genotype は 3a 型であった(表 2, 図 1-3)。

4. 症例 4

33 歳男性。26 歳時に原因疾患不明の慢性腎不全のため, 母親をドナーとして ABO 血液型不適合腎移植を施行した。移植 1 カ月前から脱感作療法を開始し, 移植 2 週間前に rituximab (Rituxan<sup>®</sup>) を投与している。導入期の免疫抑制療法は CYA, MMF, MP, basiliximab の 4 剤であった。移植後, 拒絶反応も感染症も認めずに経過していた(表 1)。

移植後 4 年ころから, AST 37 U/l, ALT 64 U/l と肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。CMV, EBV, B 型・C 型肝炎ウイルスは陰性であった。自覚症状もなく, そのまま経過観察とした。移植後 6 年, AST 53 U/l, ALT 107 U/l, LDH 167 U/l, ALP 198 U/l, γ-GTP 93 U/l, T-Bil 0.6 md/dl と徐々に肝逸脱酵素の軽度上昇を認めたため, 精査したところ HEV RNA (4.0 log copy/ml) が陽性であった。生肉摂取の既往もなく, 感染経路は同定できなかった。急激な肝胆道系酵素の上昇を認めなかったこと, 自覚症状がなかった

ことから利胆剤で外来経過観察した。しかし, 6 カ月経過し, IgG-HEV 抗体 >3.0 (+), IgM-HEV 抗体 2.7 (+), IgA-HEV 抗体 1.05 (+) と抗体が陽性となり, HEV RNA も陽性のままで, 肝胆道系酵素も徐々に上昇し AST 105 U/l, ALT 181 U/l となった。そのため, 慢性肝炎を考慮し, 肝生検施行後, 治療を検討する予定となっている。HEV genotype は 3a 型であった(表 2, 図 1-4)。

III. 考 察

HEV は経腸伝播される RNA ウイルスである<sup>12)</sup>。主な感染経路は, 水を介し, 便で汚染された環境下で発症する便口ルートであるため, 上下水道の整備されていない発展途上国に多く発生がみられる。近年では, イノシシ, シカ, ブタの非加熱肉から感染する人獣共通感染症である genotype 3 型, 4 型の HEV が先進国でも問題となっている<sup>1,2,4)</sup>。潜伏期間は 14~60 日で, 症状は倦怠感, 黄疸, 発熱, 食欲不振などのいわゆる肝炎症状であるが, HEV 感染は無症状であることが多い。わが国では健常者の 5.4% に IgG-HEV 抗体を認めるが, その多くが不顕性であり, HEV 感染によって慢性キャリア状態を呈したり, 慢性肝炎や肝硬変を生じることはないと考えられてきた。しかし, 2008 年以降, 臓器移植後の患者や血液疾患で化学療法中の患者など, 免疫能が抑制されている状態では慢性肝炎, 肝硬変を引き起こすことが知られるようになった



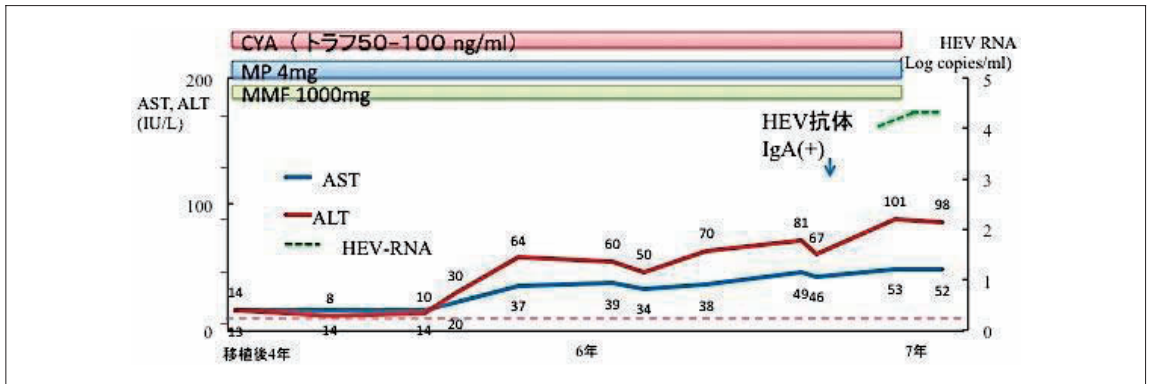


図 1-4 症例 4, 33 歳男性

青実線：AST，赤実線：ALT，緑点線：HEV RNA  
 CYA：cyclosporin (Neoral<sup>®</sup>)，MMF：mycophenolate mofetil (Cellcept<sup>®</sup>)，  
 MP：methylprednisolone (Medorol<sup>®</sup>)

た<sup>4</sup>。フランスの Kamar らは初めて、臓器移植を受けた免疫抑制療法下の患者の HEV 感染が慢性肝炎を引き起こす危険性があることを発表した<sup>5,6</sup>。それ以降、欧州を中心に臓器移植患者における E 型慢性肝炎の報告がなされ、免疫能が高度に抑制されている患者では HEV 感染は高率に慢性化すると報告もある<sup>7-9</sup>。国内でも最近、厚生労働省研究班の全国調査で、肝移植後患者 1,893 名に対して HEV 抗体、HEV RNA の測定が行われた。その結果、生体肝移植時の輸血が原因で 2 名 (0.12%) が HEV に感染し慢性化していたことが判明した。国内で初めての臓器移植患者での E 型肝炎慢性化の報告である<sup>3,10</sup> (Hepatol Res 2016; 46: 1058-1059)。一般的に臓器移植症例の HEV の約 6 割は慢性化し、その genotype はすべて 3 型である<sup>1-3,5</sup>。われわれの施設の症例も慢性肝炎を呈したのは 4 症例のうち 2 症例である。自覚症状はなく、徐々に肝胆道系酵素は上昇しているため、確定診断に時間を有した。診断確定後 6 カ月以上経過し、HEV 抗体陽性となるも HEV RNA 保有状態で、肝炎状態が継続している。さらにその genotype は 3a 型であり、他の報告と一致する。

また、E 型慢性肝炎となった 2 症例は、通常の急性の経過をたどった症例に比べ、末梢血のリンパ球数が低く、免疫グロブリン値も低かった (表 2)。発症はどの症例も腎移植後 3~6 年であるが、慢性肝炎となった症例は、確定診断がつくまで時間を要したため、感染時期や感染経路は明確ではない。さらに移植時の免疫抑制療法も一般的な導入期の免疫抑制療法に比べ

て、rituximab や FTY720 といった強力な免疫抑制薬を使用した症例に慢性肝炎の傾向があった。FTY720 は子囊菌 (*Isaria sinclairii*) の培養濾液中から抽出された ISP-1 を化学修飾して合成された薬剤で、リンパ球に特異的にアポトーシスを誘導することで拒絶応答を抑制する<sup>11</sup>。このことから、強力な免疫抑制状態の患者で、軽度の肝胆道系酵素の上昇を認めた場合、積極的に HEV 感染を疑い、精査するべきである。

わが国では、ELISA 法による抗体測定法が E 型肝炎の診断法として一般的である。検出感度としては IgA のほうが IgM より高く、2011 年 10 月に E 型肝炎の IgA 抗体検出キットが保険適用となっている<sup>12</sup>。しかし、この診断は急性 E 型肝炎の診断を目的としたものであり、免疫能が抑制された状態にあって抗体が出現し難いか、出現してもその力価が低い状態にある患者での慢性 E 型肝炎の診断には不向きである。HEV 感染の慢性化や E 型慢性肝炎の診断には RT-PCR 法による HEV RNA 検出が有用であるが、残念ながら保険適用になっていない。免疫抑制療法患者では、治療介入がない場合は慢性肝炎となり、肝硬変に至る危険性もあることから、HEV RNA 検査の早期の保険収載を望むものである。

免疫抑制療法の減量のみでも HEV RNA が陰性化し、改善することもあるが、その一方で、免疫抑制薬によっては HEV RNA 増殖抑制効果があるとの報告もある<sup>13-16</sup>。その治療方針や予後については明確には解明できていない。現在、日本医療研究開発機構 (AMED) の研究班「経口肝炎班」の全国調査で、心、腎移植後

患者に対しての HEV 抗体, HEV RNA 測定が行われている。われわれの施設でもこの研究に参加し調査中である。今後, わが国での HEV 感染症がより詳細に, かつ多方面から解明され, 移植後のフォローに役立つことを期待する。

#### IV. 結 語

腎移植後に発症した4症例のE型肝炎について述べた。感染経路の明らかな急性経過をたどる症例より, 慢性化する症例のほうが治療に難渋する。特に強力な免疫抑制状態の患者で, 軽度の肝胆道系酵素の上昇を認めた場合, 積極的にHEV感染を疑い, HEV RNA 検査を実施するべきである。

今後わが国の腎移植患者でのE型肝炎の感染経路と慢性化の存在を明らかにすることによって, 対策, 治療方針を解明する必要性がある。

『経口感染によるウイルス性肝炎 (A 及び E 型) の感染予防, 病態解明, 治療等に関する研究』事業のサポートによる論文である。

利益相反なし。

#### 文 献

- 1) Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007; 127: 216-228.
- 2) Okamoto H. [Virological characteristics of hepatitis E virus]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 (Suppl 9): 620-628.
- 3) Kurihara T, Yoshizumi T, Itoh S, *et al.* Chronic hepatitis E virus infection after living donor liver transplantation via blood transfusion: a case report. *Surg Case Rep* 2016; 2: 32.
- 4) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, *et al.* Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-373.
- 5) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, *et al.* Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-817.
- 6) Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, *et al.* Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477-2488.
- 7) Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, *et al.* Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 30-37.
- 8) Haagsma EB, van den Berg AP, Porte R. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14: 547-553.
- 9) Junge N, Pischke S, Baumann U, *et al.* Results of single-center screening for chronic hepatitis E in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 343-347.
- 10) Inagaki Y, Oshiro Y, Tanaka T, *et al.* A nationwide survey of hepatitis E virus infection and chronic hepatitis E in liver transplant recipients in Japan. *EBioMedicine* 2015; 2: 1607-1612.
- 11) Suzuki S, Enosawa S, Kakefuda T, *et al.* A novel immunosuppressant, FTY720, with a unique mechanism of action induces long-term graft acceptance in rat and dog allotransplantation. *Transplantation* 1996; 61: 200-205.
- 12) 長島茂雄, 岡本宏明. E型肝炎の現状. *臨床検査* 2015; 59: 1380-1386.
- 13) Bouts AH, Schriemer PJ, Zaaier HL. Chronic hepatitis E resolved by reduced immunosuppression pediatric kidney transplant patients. *Pediatrics* 2015; 135: e1075-e1078.
- 14) de Niet A, Zaaier HL, ten Berge I, *et al.* Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med* 2012; 70: 261-266.
- 15) 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* 2011; 140: 1481-1489.
- 16) Wang Y, Zhou X, Debing Y, *et al.* Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology* 2014; 146: 1775-1783.