

혈액 투석 환자에서 AntiHCV 양성률과 중합 효소 연쇄 반응을 이용한 C형 간염 바이러스의 검출

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
정성애 · 강덕희 · 최규복 · 윤건일

= Abstract =

Prevalence of Antibody to Hepatitis C Virus(antiHCV) with Detection of HCV-RNA by Polymerase Chain Reaction(PCR) in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis

Sung Ae Jung · Duk Hee Kang · Gyu Bok Choi · Kyun Ill Yoon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Patients undergoing maintenance hemodialysis(HD) potentially have an increased risk of exposure to viral hepatitis. The reported prevalence of antiHCV in hemodialysis patients varied widely from 7.6-54% according to dialysis center and there were many reports that showed the correlation between the prevalence of antiHCV and duration of HD or transfusion amount.

Fifty-four patients on regular hemodialysis at our hospital were evaluated for the presence of hepatitis C antibody(antiHCV) with the comparison of various parameters such as duration of HD, amount of transfusion, past history of hepatitis, serologic markers of hepatitis B and current liver function. AntiHCV using second-generation enzyme linked immunosorbant assay were found in six of 54 HD patients(11.1%). Among six antiHCV(+) patients, four patients were found to have HCV-RNA in their plasma detected by PCR. The percent of male patients were significantly higher in antiHCV(+) group(66.7 vs. 31.3%, $p < 0.05$). The positivity of antiHCV did not correlated with the duration of HD and amount of transfusion($p > 0.05$), but there was significant correlation with increased alanine aminotransferase($p < 0.05$). While the prevalence increased over 2 years(5.9% in 1991, 11.1% in 1993) and HBsAg prevalence remained unchanged(9.8% in 1991, 9.3% in 1993).

Therefore, regular follow-up of liver function test and use of separate machine for antiHCV positive patients may be needed to prevent the transmission of the hepatitis C virus during the hemodialysis process itself.

KEY WORDS : Hemodialysis · AntiHCV · Polymerase chain reaction.

서 론

유지 투석을 받고 있는 환자들은 면역 기능의 약화와 다른 동반된 질환 그리고 수혈 요구량의 증가등의 원인에 의해 감염의 기회가 많고¹⁾ 특히 바이러스성 간염은 혈액 투석 환자 사망률의 1.9% 정도를 차지하는 중요한 질환이다²⁾. 최근 말기 신부전증 환자에서 B형 간염 표지자의 규칙적인 검사, 예방 접종과 B형 간염 바이러스 보균자의 격리 투석 등의 방법으로 B형 간염 환자의 수가 점차 감소하고 있는 반면, 혈액 투석 환자에서는 아직도 뚜렷한 원인이 없던 간기능 이상 소견을 보이는 예가 흔하다³⁾. 이러한 non-A non-B hepatitis (NANBH)의 경우 C형 간염이 중요한 원인 인자로 간주되고 있다. C형 간염은 다른 모든 원인들을 배제하는 추정진단에 의존해 오다가⁴⁾⁵⁾ 1989년 Choo 등⁶⁾에 의해 hepatitis C virus (HCV) 염기서열이 밝혀지고 1985년 Saiki 등⁷⁾에 의해 처음 고안된 종합 효소 반응 (Polymerase Chain Reaction, 이하 PCR)이 적용되기 시작하였으며 Garson 등⁸⁾은 HCV-RNA를 검출하기에 이르렀다.

HCV 감염은 만성 간염으로의 이행 빈도가 높고 주로 혈액을 통해 전파되는 것으로 되어 있으므로 수혈 요구량이 많은 말기 신부전 환자들은 C형 간염의 빈도가 높으며 혈액 투석 환자의 경우 투석기 공유 등의 원인으로 고위험군에 속한다. 말기 신부전 환자의 antiHCV 양성률은 각 기관마다 다양하여 혈액 투석 환자의 경우 7.4~5.4%, 복막 투석 환자의 경우 5.0~12.4% 정도로 보고되고 있다⁹⁻¹²⁾. 대부분의 연구에 의하면 복막 투석 환자에 비해 혈액 투석 환자에서 양성률이 높은 것으로 되어 있으나¹³⁾ 총 투석기간, 수혈량 등과의 상관관계에 대해서는 아직 논란의 여지가 있는 상태이다.

본 연구에서는 1993년 4월 현재 이화여자대학교 부속병원에서 혈액 투석중인 환자를 대상으로 antiHCV 양성률을 조사하고 antiHCV 유무에 따라 각종 임상적, 생화학적 지표들을 비교하여 C형 간염 발생의 위험인자를 연구하였다. 또한 antiHCV 양성인 환자에서는 PCR을 이용하여 HCV-RNA를 검색하

였고 1991년 4월의 antiHCV 양성률과 비교 고찰하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고한다.

대상 및 방법

1993년 4월 현재 이화여자대학교 부속병원에서 혈액투석을 받고 있는 환자 54명의 B형 간염 표지자 즉, HBsAg, antiHBs, antiHBe와 antiHCV 양성률을 조사하여 2년전 1991년 4월 당시 환자들의 antiHCV 양성률 및 HBsAg 양성률과 비교하였다. AntiHCV 유무에 따라 총 투석 기간, 간기능 검사 소견, 최근 2년간의 수혈량과 B형 간염 표지자 양성률 등의 각종 변수를 비교하였고, antiHCV 양성인 환자는 PCR을 이용하여 HCV-RNA를 조사하였다. 간염의 과거력은 alanine aminotransferase (ALT)가 연속되는 2개월 동안 40IU/L 이상으로 상승되어 있는 것으로 정의하였다.

HBsAg, antiHBs 및 antiHBe는 방사 면역법으로, antiHCV는 Abbott사의 C100-3에 대한 항체로 2세대 효소 면역 측정법으로 검사하였다.

PCR은 분리된 환자의 혈청으로부터 HCV-RNA를 추출 정제 후 열변성시킨 다음 antisense primer와 4종류의 dNTP를 첨가하고 역전사 효소를 사용하여 HCV에 상보적인 DNA(cDNA)를 합성하였다. 여기에 한쌍의 primer와 dNTP 그리고 Taq DNA polymerase를 사용하여 이중나선의 DNA를 합성하고 다시 합성한 DNA를 열변성시킨후 Primer와 polymerase를 사용하여 새로운 DNA를 합성한 다음 이과정을 반복하여 해당부분을 증폭하였다. 증폭된 산물의 일부를 nested primer와 dNTP, Taq polymerase등을 사용하여 같은 방법으로 재증폭하고 이를 1.8% 또는 2.0% agarose gel electrophoresis를 통하여 양성 여부를 확인하였다¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾.

2년간의 본 연구 기간 중 1993년 4월 이전에 투석을 중단한 환자는 추적 관찰 대상에서 제외하였다. 1991년 4월 이후에 투석을 시작한 환자는 투석 시작 전에 기본적으로 viral marker 및 간기능 검사를 시행하여 이때의 검사 결과를 1993년 4월의 검사 결과와 비교하여 본 연구의 추적 관찰 대상에 포함시켰다.

통 계

SPSS PC⁺ package를 이용하여 student t-test와 χ^2 -test로 검정하고 p값은 0.05이하인 것을 통계적으로 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

1993년 4월 현재 투석을 시행중인 환자는 54명이었고 남자가 30명(53.7%), 여자가 25명으로(46.3%) 남녀비는 1.2 : 1이었다.

연령별 분포를 보면 18세부터 68세까지로 다양하였고 평균 연령은 45세±13.3세였다. 30대와 40대가 51%로 가장 많았다.

혈액 투석 환자들의 선행 원인 질환은 고혈압이 19명(35.2%)으로 가장 많았고 원인을 모르는 경우가 13명(24.1%)으로 두번째였으며 사구체 신염, 당뇨병, 신장결핵 등의 순서였다.

혈액 투석 기간은 평균 34.9±30.4개월(2~110개월)이었고 1991년 4월부터 1993년 4월까지 2년간 수혈을 받은 환자는 85.2%로 2년간 평균 수혈량은 7.16±6.9pints(0~30 pints)였다(Table 1).

2. HCV 양성률과 위험인자

AntiHCV 양성인 환자는 54명의 환자 중 6명으로 11.1%였다. AntiHCV 양성군의 평균 연령은 33.5±9.0세로 antiHCV 음성군의 44.6±13.3세와 유의있는 차이는 없었다. AntiHCV 양성 환자 6명중 남

자는 4명(66.7%)으로 antiHCV 음성군의 31.3%보다 유의있게 증가되어 있었다.

AntiHCV 양성군의 평균 투석 기간은 45.3±33.5개월로 antiHCV 음성군의 33.5±29.7개월에 비해 증가되어 있는 소견을 보였으나 통계적으로 유의있는 차이는 아니었다($p>0.05$).

1991년 4월부터 1993년 4월까지 2년간 수혈량은 antiHCV 음성군에서는 7.3±7.1 pints, 양성군에서는 6.3±5.6 pints로 양군간의 수혈량에는 유의있는 차이가 없었다($p>0.05$).

AntiHCV 양성군에서 간염의 과거력은 100%에서 발견되어 antiHCV 음성군의 43%보다 유의있게 증가되어 있었고 최근 3개월간의 평균 ALT 수치도 antiHCV 양성군에서 antiHCV 음성군보다 통계적으로 유의있게 높았다(78.5±76.3 vs. 17.4±10.3IU

Table 1. Characteristics of the patients

Parameter	
No of patients	54
Sex(M : F)	30 : 25
Age(years)	43.3 ± 13.3
Duration of dialysis (month)	34.9 ± 30.4
Amount of transfusion (pints/2 years)	7.16 ± 6.9
AntiHCV(+)	6(11.1)
HBsAg(+)	5(9.3)
AntiHBc(+)	40(74.0)
AntiHBs(+)	23(42.6)

Values are mean±S.D.

() : percent

Table 2. Comparison between antiHCV(+) and antiHCV(-) in HD patients

	AntiHCV(+)(N=6)	AntiHCV(-)(N=48)	P-value
Age(years)	33.5 ± 9.0	44.6 ± 13.3	NS
Sex(male sex)	4(66.7)	15(31.3)	$p<0.05$
Duration of HD(month)	45.3 ± 33.5	33.5 ± 29.7	NS
Amount of transfusion (pints/2 years)	6.33 ± 5.6	7.28 ± 7.1	NS
Previous history of hepatitis	6(100)	40(83)	NS
Current ALT(IU/L)	78.5 ± 76.3	17.4 ± 10.3	$p<0.05$
HBV marker			
HBsAg(+)	0(0)	5(10.4)	NS
AntiHBc(+)	5(83.3)	35(72.9)	NS
AntiHBs(+)	4(66.7)	19(39.6)	NS

Values are mean±S.D.

() : percent

NS : not significant

HD : Hemodialysis

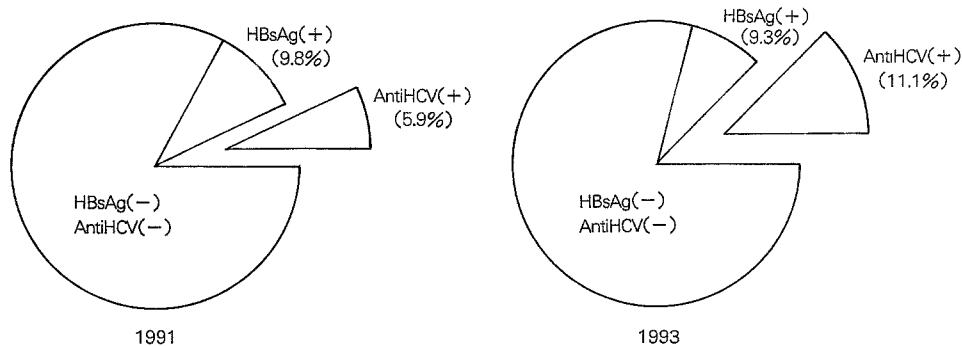


Fig. 1. Prevalence of AntiHCV and HBsAg in 1991 & 1993.

/L, $p < 0.05$) (Table 2).

3. AntiHCV와 B형 간염 표지자 양성률과의 관계

전체 환자 중 antiHbC 양성률은 40명(74%)이었고 antiHCV 양성군에서는 5명에서(83.3%)에서 antiHbC 양성률을 보였으나, 연구 대상중 HBsAg과 antiHCV가 동시에 양성인 환자는 없었다.

AntiHCV 양성군과 음성군 사이에 antiHBs와 antiHbC 양성률은 유의있는 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

4. 2년간 C형 간염 양성률 및 B형 간염 양성률 변화

AntiHCV는 1991년 4월 당시 전체 환자 51명 중 3명으로 5.9%이었고 1993년 4월에는 대상 환자 54명 중 6명으로 11.1%로 증가되었다(Fig. 1). 1991년 당시 antiHCV가 양성이었던 3명 중 2명은 급성 심근 경색 및 울혈성 심부전으로 사망하였다. 1993년 4월에 antiHCV가 양성이었던 6명의 환자 중 1명은 1991년 4월 당시에도 양성이었고 3명은 1991년 4월 당시에는 음성이었다가 2년 후 추적 검사 시에 양성으로 나타났다. 나머지 2명은 1991년 4월

Table 3. Change of prevalence of HBsAg and anti-HCV

	April 1991	April 1993
HBsAg(+)	9.8 % (5/51)	9.3 % (5/54)
AntiHCV(+)	5.9 % (3/51)	11.1 % (6/54)

이후에 투석을 시작한 환자로 시작 당시에는 음성이었다가 투석 시작 후 각각 13개월과 15개월 만에 양성으로 전환된 경우였다.

HBsAg 양성률은 1991년 4월에 5명으로 9.8%였고 이들은 이후 모두 분리하여 혈액 투석을 시행하였다. 1993년 4월에 추적 관찰한 HBsAg 양성률은 역시 5명으로 9.3%였다. 5명 중 1명은 개인 사정상 타 병원으로 전원되었으며 HBsAg 보균자인 1명이 3개월 전 투석을 시작하였다(Table 3, Fig. 1).

5. AntiHCV항체 양성 환자들의 HCV-RNA 검색

AntiHCV항체 양성인 환자들을 대상으로 HCV-RNA 검색시 6명 중 4명(66.7%)에서 양성으로 나타났다. HCV-RNA 검색에서 양성인 환자 4명은 모두 간염의 과거력이 있었고 이 중 3명(74.4%)에서 최근 연속된 2개월간의 간기능 검사상 ALT가 40IU/L이상으로 증가되어 있는 소견을 보였으나

Table 4. Clinical and laboratory characteristics of antiHCV(+)

No.	Age	Sex	HD*	Tx**	AntiHbC	HBsAg	HCV-PCR	Current ALT(IU/L)
1	34	F	26	11	(-)	(-)	(+)	77
2	47	M	35	6	(+)	(-)	(+)	196
3	19	M	13	3	(+)	(-)	(+)	144
4	34	M	15	2	(+)	(-)	(+)	17
5	31	M	88	15	(+)	(-)	(-)	23
6	36	F	88	1	(+)	(-)	(-)	14

*Duration of Hemodialysis(Months)

**Number of Transfusion(pints/recent 2 years)

antiHCV가 양성이고 HCV-RNA 음성인 환자에서는 2년간 추적 관찰에서 1회 이상 간염의 과거력은 있었으나 현재 간기능 검사 소견은 모두 정상 범위이었다(Table 4).

고 안

신부전증 환자는 면역 능력의 약화와 수혈 요구량의 증가 등의 원인에 의해 감염 발생의 빈도가 높아 전체 환자 사망률의 20%는 감염성 질환에 의한다¹⁾. 그 중 바이러스성 간염은 중요한 질환중의 하나로 유지 투석을 받는 환자에서 별다른 원인없이 간기능 이상 소견을 보이는 경우 C형 간염 바이러스에 의한 간염이 중요한 원인으로 간주되고 있다²⁾. 초기에 NANBH는 다른 모든 원인을 배제하는 추정진단에 의존해 오다가⁴⁾⁵⁾ 1970년 중반부터 NANBH형 간염의 원인 바이러스의 규명 및 진단에 관한 연구가 진행되어 C형 간염이 NANBH의 중요한 원인인이 규명되었으며 1989년 Choo등에⁶⁾ 의해 HCV염기서열이 밝혀지고 Kuo등¹⁷⁾은 새로 발견된 HCV의 항원 성분(C-100-3)을 이용하여 antiHCV를 검사할 수 있는 방사면역법과 효소 결합 면역 흡착법을 개발하였다.

C형 간염이 특히 수혈 후 간염의 원인으로 알려지면서 여러 지역에서 고위험군을 대상으로 한 antiHCV의 검사가 실시되었는데 혈액 투석 중인 환자의 경우 복합적인 빈혈의 원인으로 인하여 수혈의 빈도가 매우 높고¹⁸⁻²¹⁾ 혈액 투석기를 공유하므로 antiHCV 양성률은 건강 공혈자 대조군보다 의의있게 높은 것으로 되어 있다.

혈액 투석 환자의 antiHCV 양성률은 각 기관마다 다양하여 Lennox등은²²⁾ 12% Gilli등은²³⁾ 17.3%, Esthephan등은²⁴⁾ 20%, Marchesi등은¹⁸⁾ 27.7%로 보고하였고 한국에서는 2.6~38.6%로⁹⁻¹²⁾ 보고되어 있다. 본 연구에서는 1991년 당시는 5.9% 1993년에는 11.1%로 증가되었다.

Dentico등에²⁵⁾ 의하면 AntiHCV 양성인 투석 환자 중 69%가 남자로 의의있게 성별 차이가 있음을 보고하였고, Yamaguchi등²⁶⁾ 보고에서도 남자에서 AntiHCV 양성률이 66.5%로 여자에 비해 높았으며 본 연구에서도 antiHCV 양성 환자 중 66.7%가 남자로 음성군의 31.3%에 비해 의의있게 증가되어

있었다.

박¹¹⁾ 등의 보고에 의하면 antiHCV 양성인 환자가 음성인 환자보다 혈액 투석 기간이 유의하게 길었으나 수혈횟수에는 차이가 없었다고 보고하였고, Dentico등도²⁵⁾ 수혈에 의한 것보다 동일한 기계를 사용하는 것이 C형 간염 감염율과 밀접한 관련이 있다고 보고하였다. Lennox등²²⁾, Bertrand등²⁷⁾, Hardy등과²⁸⁾ Carrera²⁹⁾등은 혈액 투석 기간이 C형 간염 항체 양성률과 관련이 있다고 보고하였고, Hayashi등은³⁰⁾ 혈액 투석기간과 수혈량과 모두 관련이 있다고 하였다. 본 연구에서는 antiHCV 양성인 환자에서 투석기간이 증가되어 있는 경향을 보였으나, 투석기간 및 수혈량은 antiHCV 양성률과 무관하였다.

본 연구에서 antiHCV 양성인 환자중 특히 HCV-PCR에 양성인 환자에서 간기능 이상 소견의 빈도가 월등히 높았던 것은 혈액 투석 환자에서 C형 간염이 간기능 이상의 중요한 원인이 됨을 의미하므로 antiHCV에 관한 규칙적인 추적 관찰이 요구된다고 하겠다. 또한 2년간의 추적관찰에서 1991년에 비해 HBsAg 양성률은 증가하지 않은 반면 C형 간염 항체 발현율은 5.9%에서 11.1%로 증가된 것은 투석 과정 자체를 통한 C형 간염의 전파 가능성을 시사하여 HBsAg 양성인 환자는 격리 투석을 시행해 온 반면, antiHCV 양성자의 경우 분리하여 혈액 투석을 시행하지 못하는 실정을 반영하는 것으로 보인다.

Kiyosawa등의³¹⁾ 보고에 의하면 antiHCV Carrier의 감염력은 HBsAg 보균자에 비해 낮고, 수직 감염이나 가족내 감염의 빈도도 B형 간염에 비해 낮은 것으로 되어 있으나, 이에 대한 정설은 아직은 확립된 바 없다. Gilli등은³²⁾ C형 간염 전파의 가능한 경로로 heparin의 공동 사용을 제시하기도 하였으나, 이러한 여러 가지 의심스러운 위험 인자에도 불구하고 antiHCV의 전파 경로가 아직 명확하게 밝혀진 것은 아니다.

C형 간염은 B형 간염에 비해 만성으로의 이행률이 높은 것으로 되어 있고 실제로 Furuda등은³³⁾ anti-C-100-3 양성인 급성 NANBH에서의 만성 간염의 이행률이 81%였던 반면 anti-C-100-3 음성인 급성NANBH의 경우는 24% 정도였다고 보고하였고 본 연구에서도 antiHCV 양성인 환자의 100%

에서 감염의 과거력이 발견되었다.

건강 공혈자와 수혈자 사이의 NANBH에 관한 연구에서 공혈자가 antiHbC 양성인 경우 수혈자의 NANBH 발생 빈도가 높다고 보고한 이후 anti-HbC가 NANBH의 paradoxical marker가 된다고 간주되어 왔으나³⁴⁾³⁵⁾ 본 연구에서 antiHbC와 anti-HCV 사이에 유의있는 상관은 없었다.

AntiHCV의 존재는 사실상 과거 감염으로 인한 면역 상태와 환자의 감염력을 구분하지 못하므로 antiHCV 양성인 환자에서는 필요한 경우 HCV-PCR 검사가 요구된다. PCR은 1985년 Saiki등에 의해 처음 고안되었으며⁷⁾ 1990년 Garson등이⁸⁾ nested PCR 방법을 이용하여 수혈후 발생한 NANBH 환자에서 HCV-RNA를 검출하였다. 현재까지 밝혀진 C형 간염 바이러스 5' 비전사부위(5' untranslated region)은 93~98%의 동질성을 갖고있어 최근 PCR의 primer로 이부위를 사용하여 HCV-RNA의 검출율을 높였다³⁶⁾³⁷⁾. 본 연구에서 antiHCV 양성인 환자들의 혈청으로 HCV-RNA PCR을 시행하여 viremia 여부를 검색한 결과 6명 중 4명에서 양성(66.7%)을 보였다. AntiHCV 양성인 환자에서 HCV-RNA의 양성률은 Bertrand등이²⁷⁾ 52%, Khuns등이³⁸⁾ 71% Lok등이³⁹⁾ 93%로 보고하였다. 이 차이는 혈청내 바이러스의 낮은 농도, 혈청내 바이러스 농도의 변동 여부 및 간손상 여부와 관련이 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 본원에서 혈액 투석중인 말기 신부전 환자들의 antiHCV 양성률은 11.1%로 2년간의 추적 관찰 기간 동안 유의있는 증가를 보였다. 따라서, antiHCV 양성인 환자들은 HCV-PCR 검사를 통하여 감염력 여부를 확인하여 분리투석이 필요하고 규칙적인 간기능 및 antiHCV의 추적 검사가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 이화여자대학교 부속병원에서 혈액 투석 중인 말기 신부전 환자들을 대상으로 혈청 anti-HCV 양성률과 간기능 검사를 시행하고, antiHCV 항체 양성인 환자에서 PCR을 이용한 HCV-RNA를 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 또한, 혈액 투석 기간 및 수혈량을 포함한 각종 임상 지표와

antiHCV 양성률과의 상관 관계를 살펴보았으며 2년전인 1991년 4월의 antiHCV 양성률과 B형 간염 표식자 양성률과의 관계를 비교하였다.

1) 전체 환자 54명 중 남녀비는 1.2:1이었고 평균 연령은 43.3±13.3세였다. 혈액 투석 기간은 평균 34.9±30.4개월(2~110개월)이었고 최근 2년간 평균 수혈량은 7.16±6.9 pints(0~30 pints)였다.

2) 대상 환자의 antiHCV 양성률은 11.1%였다. AntiHCV 양성군에서 남자 환자의 비율은 66.7%로 음성군의 31.3%에 비해 유의있게 증가되어 있었다. AntiHCV 양성군의 평균 투석 기간은 45.3±33.5개월로 음성군의 33.5±29.7개월에 비해 평균 투석 기간이 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. AntiHCV 양성군의 최근 2년 동안의 평균 수혈량은 6.33±5.6 pints로 음성군의 7.28±7.1 pints와 유의있는 차이를 보이지 않았다.

3) AntiHCV 유무와 B형 간염 표식자 양성률 사이에 유의있는 차이는 없었다.

4) 1991년과 1993년 4월 HBsAg 양성률은 9.8%에서 9.3%로 유의있는 차이를 보이지 않았으나, antiHCV 양성률은 5.9%에서 11.1%로 유의있게 증가하였다.

5) AntiHCV 양성인 환자 6명 중 4명(66.7%)에서 HCV-RNA가 양성으로 검색되었고 HCV-RNA를 양성인 환자 4명 중 3명(74.4%)에서 최근 2개월간의 ALT수치가 높았다.

이상으로 수혈의 기회가 많고 인공신장기를 공유하는 혈액 투석 환자에서 antiHCV 양성률은 증가되어 있었으며 이는 총 투석 기간 및 수혈량과 유의있는 상관을 보이지는 않았다. AntiHCV 양성인 환자중 HCV-RNA 양성인 환자는 특히 규칙적인 간기능 검사등을 통해 적절히 치료하여야 하며 HBsAg 양성인 환자의 경우와 같이 분리 투석하는 것이 전체적인 antiHCV 양성률을 낮추고 더 나아가 만성 간질환으로 인한 유병률을 감소시키는데 기여할 것으로 생각된다.

References

- 1) Keane WF, Raij LR : *Replacement of renal function by dialysis 2nd ed. Boston. Nijff, 1983*
- 2) Jakobs C, Brunner C, Hantler C : *Dialysis, Transplantation, Nephrology. Proc 14th Cong Eur. Dial*

- Transplant. Assoc, 1977*
- 3) Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holand PV : *The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. Ann Int Med, 1990 : 112 : 953-962*
 - 4) Bradley DW, McCnstrand KA, Cook EH, Schable CA, Ebert JW, Maynard JE : *Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees : physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus. Gastroenterology 1985 : 88 : 773-781*
 - 5) He LF, Alling D, Popkins T, Shapiro M, Alter HJ, Purcell RH : *Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration infect disease. J Infect Dis 1987 : 156 : 636-640*
 - 6) Choo QL, Kuo G, Weimer AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : *Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989 : 244 : 359-367*
 - 7) Saiki RK, Scarf S, Faloona F : *Enzymatic amplification of B-globulin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 1985 : 230 : 1350-1354*
 - 8) Garson J, Tedder S, Briggs M, Tuke P, Glazebrook, Trute A, Parker D, Barbara J, Contreras M, Aloysius S : *Detection of hepatitis C viral sequence in blood donation by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet ii 1990 : 1419-1426*
 - 9) SK Ha, JH Park, WC Choi, KH Kim, KH Choi, HY Lee, DS Han KS Song, HO Kim, SH Chung : *Hepatitis C infection in hemodialysis Units. Korean J Int Med 1990 : 5(2) : 83-86*
 - 10) 김경희 · 문영명 · 정미령 · 한광협 · 전재훈 · 이관식 · 김원호 · 이상인 · 강진경 · 박인서 · 최홍재 · 송경순 · 김현옥 : *한국인 non-A, non-B형 간질환에서 C형 간염 바이러스 항체의 검출에 관한 연구. 대한내과학회 잡지 1990 : 39 : 148-156*
 - 11) 박영민 · 조철수 · 한남익 · 김인식 · 김용수 · 임계순 · 정진우 · 윤영석 · 이창돈 · 김호연 · 방병기 · 김부선 : *한국인의 각종 질환에서 anti-HCV의 검출 양상. 대한내과학회 잡지 1991 : 41(2) : 153-163*
 - 12) 석 준 · 주 일 · 권계철 : *청주 충북지역 만성 신부전 환자에서 C형 감염소지자 발현율에 대한 조사. 대한신장학회지 1992 : 11(4) : 437-440*
 - 13) HY Lee, DH Kang, CS Park, KY Kim, SW Kang, HS Kim, KH Choi, SK Ha, DS Han : *Comparative study of hepatitis C virus antibody between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Yonsei Med J 1993 : 34(4) : 371-380*
 - 14) Kato N, Nijikata M, Ootaguyama, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K : *Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1990 : 87 : 9524-9528*
 - 15) Kwok C, Higuchi R : *Avoiding false positive with PCR. Nature 1989 : 320 : 237-238*
 - 16) Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, Mullis K : *Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 1988 : 238 : 487-491*
 - 17) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Cotonbo M, Lee WS, Kno C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : *An assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989 : 244 : 362-369*
 - 18) Marchesi D, Arici C, Poletti, Mingardi G, Minola E, Mecca G : *Outbreak of non-A, non-B hepatitis in centre hemodialysis patients : A retrospective analysis. Nephrol Dial Transplant 1988 : 3 : 795-799*
 - 19) Shusterman N, Singer I : *Infectious hepatitis in dialysis patient. Am J Kidney Dis 1987 : 6 : 447-445*
 - 20) Keretz RL, Stone O, Mousa M, Gitnick G : *The pursuit of hepatitis in dialysis unit. Am J Nephrol 1984 : 4 : 222-226*
 - 21) Seaworth BJ, Garret LE., Stend WW, Hamiton JD : *Non-A, non-B hepatitis and chronic dialysis Another dilemma. Am J Nephrol 1989 : 4 : 235-239*
 - 22) Lennox J, Guido OP, Maria DM, Carmen JO, Engene RA, Rajender R, Margarita J, Jacquee JB, Carlos AV, Robert DMH, Choo GL, Kuo G : *Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. Kid Internl 1990 : 38 : 320-322*
 - 23) Gilli P, Moretti M, Soffritti S, Menini C : *Anti-HCV positive patients in dialysis unit. Lancet 1990 : 336 : 243-244*
 - 24) Estephan JL, Esteban RM, Viladomin L, Lopet-Talarera JC, Gazalez A, Hernandez JM, Roget M,

- Vargas V, Genesca J, Buti M, Guardia J : *Hepatitis C virus antibodies among risk group in Spain. Lancet ii 1989 : 294-297*
- 25) P. Dentico, R. Buonbiorno, A. Carlone, M. Carbone, C. Manno, F. Pastore, O. Schirald : *Prevalence and incidence of hepatitis C virus (HCV) in hemodialysis patients : Study of risk factors. Clinical Nephrology 1992 : 38(1) : 49-52*
- 26) Yamaguchi K, Fukuoka N, Machida J, Ueda S, Kusumoto Y, Futami G, Isbii T, Takatsuki K : *Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. Lancet ii 1990 : 1409-1413*
- 27) Bertrand D, Colette C, Jean-Francois C, Chrita R, Philippe B, Bioscid, Partice B, Yvon B : *Detection of hepatitis C infection by polymerase chain reaction among hemodialysis patients. Am J kidney Disease 1993 : 22(4) : 574-580*
- 28) N.M. Hardy, S. Sandroni, S. Danielson, W.J. Wilson : *Antibody of hepatitis C virus increase with the time on hemodialysis. Clinical Nephrology 1992 : 38(1) : 44-48*
- 29) F. Carrera, J.G. Silva, C. Pires C. Oliveira : *Prevalence of Non-A, Non-B Hepatitis and anti-HCV antibody in a Portuguese dialysis population. Nephrol Dial Transplant 1992 : 17 : 913-916*
- 30) J. Hayashi, K. Norkashima, W. Kajiyama, A. Noroguchi, M. Morofuji, Y. Maeda, S. Kashiwagi : *Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. Am J Epidemiology 1991 : 134 : 651-657*
- 31) Kiyosowa K, Sodeyama T, Tanaka E : *Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Japan. J Med Virol 1991 : 33 : 114-116*
- 32) Gilli P, Moretti M, Shiffritti S, Marchi N, Malacrone F, Bedani PL, Flocchi O, Menini C : *Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients. Int J Artif Organ 1991 : 13 : 737-741*
- 33) Furka S, Tanaka E, Kiyosawa K, Suzuki H, Nishioka K, Oda T : *Viral hepatitis C, D and E. Experta Medica Amsterdam 1991 : 1 : 79-82*
- 34) Oguchi H, Miyasaka M, Tokunaka S, Hara K, Ichikawa S, Ochi T, Yamada K, Nagasawa M, Kannto E, Kiyosawa K, Furuta S : *Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. Clin Nephro 1992 : 38 : 36-43*
- 35) Koziol DE, Holland PV, Alling DW : *Antibody to hepatitis B, core antigen as a paradoxical marker for non-A non-B hepatitis agents in donated blood. Ann Intern Med 1986 : 104 : 488-495*
- 36) Thaler M, Park CK, Landers DV : *Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 1991 : 338 : 17-18*
- 37) Cha TA, Lolberg J, Irvin B : *Use of a signature nucleotide sequence of hepatitis C virus for detection of viral RNA in human serum and plasma. J Clinical Microbiol 1991 : 29 : 2528-2534*
- 38) Kuhns M, Medina M, Mcnamara A, Alleman S, Krene C, Reddy R, Silva M, Ortiz-Tenterian C, Schiff E, Perez G : *Detection of hepatitis C virus RNA in patients on maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1991 : 12 : 334-337*
- 39) Lok ASK, Chan TM, Chan R, Cheng IKP : *HCV infection in hemodialysis patients : A Comparative study using 1st and 2nd generatiopn EIA for anti-HCV and PCR for HCV-RNA. Gastroenterology 1992 : 102 : 845-849*