

磁性抽出法を用いた HCV-RNA 定性・定量法による血液透析患者の HCV 感染状況についての検討

田中元子*¹ 藤山重俊*² 田中基彦 伊藤和子*¹
松下和孝 原道顕*³ 桑原邦治*⁴ 保元徳宏*⁵
西村寧洋*⁶ 吉村伸明*⁷ 富田公夫*²

Examination of HCV infection in hemodialysis patients with HCV-RNA assay using a magnetic extraction method (AmpliCap GT HCV MONITOR Test Kit v2.0 and AmpliCap GT HCV Specimen Preparation Kit v2.0)

Motoko TANAKA*¹, Shigetoshi FUJIYAMA*², Motohiko TANAKA, Kazuko ITOH*¹, Kazutaka MATSUSHITA, Michiaki HARA*³, Kuniharu KUWAHARA*⁴, Naruhiro YASUMOTO*⁵, Yasuhiro NISHIMURA*⁶, Nobuaki YOSHIMURA*⁷, and Kimio TOMITA*²

*¹Department of Nephrology, Akebono Clinic, *²Third Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine, *³Hara Clinic, *⁴Kuwahara Clinic, *⁵Yasumoto Clinic, *⁶Yatsushiro General Hospital, *⁷Kikuchi Medical Association Hospital, Kumamoto, Japan

Hemodialysis (HD) patients are a high-risk group for hepatitis C virus (HCV) infection. Detection of HCV-RNA is important for safety and environmental protection in HD units. PCR-based methods are unsuitable for analyzing large samples of HD patients, because conventional centrifugal extraction method fails to eliminate heparin, a potent inhibitor of PCR. We have reported the usefulness of a new HCV-RNA extraction method using specific capture probes and magnetic particles in comparison with conventional centrifugal extraction method in hemodialysis patients. In this study, we evaluated the rate of HCV infection and HCV-RNA positivity by using a magnetic extraction method.

As a result, the rate of HCV infection in dialysis patients was significantly higher than that of healthy people, and positivity for HCV infection was found to be related to the duration of hemodialysis. It has been assumed that the rate of new HCV infection is decreased as the result of improvement in dialysis equipment, a decrease in the need for blood transfusion due to the availability of erythropoietin for renal anemia, and the introduction of anti-HCV screening for blood donors. Hospital infection was strongly suggested from the evidence that the correlation with the rate of HCV infection and duration of dialysis was not significantly changed.

HCV-RNA positivity was observed in two among 435 HCV antibody-negative patients. Since HCV-RNA positivity has been observed in HCV antibody-negative patients in HD units, combination with HCV-RNA by the magnetic extraction method and anti-HCV antibodies should be useful for the treatment of HCV infection.

In this study, the effectiveness of IFN therapy was expected in 56.7 % (38/67) that were genotype 2 and/or had a low viral load. A precise diagnosis using HCV-RNA assay by the magnetic extraction method and precise medication including IFN therapy is desired for improving the long-term prognosis of dialysis patients.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 91-97.

Key words : hepatitis C virus (HCV) infection, HCV-RNA, magnetic extraction method, polymerase chain reaction (PCR) assay, hemodialysis (HD)

緒 言

透析患者では C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性率が健康人と比較して有意に高いことは周知の事実である^{1,2)}。その原因として、透析患者は輸血や手術を受ける機会が健康人より多いことがあげられてきたが、それらによる感染率の低下が明らかとなった現在においてもなお、透析室での新たな院内感染の存在が指摘されている。一方で、HCV 感染が透析患者の長期予後に及ぼす重要な因子となるにもかかわらず、ほとんどの症例が放置されている現状にある。その理由として、肝炎活動性など病態の把握が容易でないこと、透析患者の治療の適応と具体的な治療法が明確でないこと、などがあげられる。加えて、治療面では C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) の有効性が報告されている^{3,4)}ものの、透析患者に対する投与方法については、IFN の蓄積性などの問題⁵⁻⁸⁾もあり、いまだ確立されていない。新たな HCV 院内感染の予防およびウイルス陽性患者の病態把握と治療方針を確立するためには、まず患者のウイルス感染状況を的確に把握することが重要であるが、これまでの報告で、透析患者における HCV-RNA 定性・定量法は透析時のヘパリンなどによる測定上の問題 (PCR 阻害) により安定した結果が得られにくいとされている⁹⁾。すでに、われわれは従来行われていた HCV-RNA 定性・定量法—遠心抽出法に比べ、新しい測定法であるアンプリコア—磁性抽出法が、透析患者における HCV 感染の正確な診断法として有用であることを報告した¹⁰⁾。そこで今回、この新しい磁性抽出法によるアンプリコア HCV-RNA 定性・定量法を用い、透析患者の HCV 感染状況について検討したので報告する。

対象および方法

熊本県下 7 施設で維持透析を受けている患者 521 例 (男性 287 例, 女性 234 例, 年齢 63.3 ± 14.1 歳, 透析期間 5.6 ± 2.2 年) を対象とした。透析開始前に採血を行い、血液一般, 血液生化学, HCV 抗体 (第 3 世代, エスアールエル, 東京) および磁性抽出法による HCV-RNA (定性) を測定し、透析歴, 輸血歴, 手術歴などの背景因子との関係について検討した。さらに、HCV-RNA 陽性者については磁性抽出法 (AmliCap GT HCV MONITOR Test Kit v2.0, ロッシュ・ダイアグノスティックス, 東京) による HCV-RNA 定量と genotype の測定を行った。これらの結果をもとに、以下の項目別に検討を行った。

Table 1. Relationship between anti-HCV antibodies and HCV-RNA in hemodialysis patients

Segment	No. of subjects	% Positive
HCV antibody(+), HCV-RNA(+)	65	12.5 %
HCV antibody(+), HCV-RNA(-)	21	4.0
HCV antibody(-), HCV-RNA(+)	2	0.4
HCV antibody(-), HCV-RNA(-)	433	83.1

- 1) 透析患者における HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率
- 2) 施設別 HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率ならびに平均透析期間との関係
- 3) HCV-RNA 陽性群と陰性群間における HCV 抗体価の検討
- 4) 透析期間と HCV-RNA 陽性率との関係
- 5) 透析期間と HCV-RNA 量との関係
- 6) HCV-RNA 陽性群における HCV-RNA 量と genotype の検討
- 7) HCV-RNA 陽性群と陰性群間における血清 ALT 値および血小板数の検討
- 8) HCV-RNA 陽性群における透析期間と血小板数との関係

本研究に際しては、その目的、内容、採血の必要性などについて各患者に十分なインフォームド・コンセントを行った。

なお、数値の統計学的検定は Student's t test (paired, unpaired) を用い、危険率 5% 未満を有意と判定した。

結 果

1. 透析患者における HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率 (Table 1)

透析患者 521 例中 HCV 抗体陽性は 86 例 (16.5%) であった。また、HCV 抗体陽性 86 例のうち HCV-RNA (定性) 陽性は 65 例 (75.6%) であったが、HCV 抗体陰性 435 例中 2 例が HCV-RNA 陽性であった。したがって、HCV-RNA 陽性者は 67 例 (12.9%) であった。

2. 施設別 HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率ならびに平均透析期間との関係 (Table 2)

7 施設で施設別の HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率を Table 2 に示す。HCV 抗体陽性率は 10.2~31.6%, HCV-RNA 陽性率も 8.2~25.3% といずれも施設間の格差

Table 2. Prevalence of anti-HCV antibodies and HCV-RNA in seven dialysis centers

Dialysis centers	No. of subjects	Duration of hemodialysis (years)	Anti-HCV antibodies		HCV-RNA	
			Positive	% Positive	Positive	% Positive
A	75	6.7	9	12.0 %	8	10.7 %
B	105	8.7	13	12.4	9	8.6
C	95	6.8	30	31.6	24	25.3
D	49	4.0	5	10.2	4	8.2
E	59	5.8	9	15.3	7	11.9
F	64	1.8	9	14.1	6	9.4
G	74	5.9	11	14.9	9	12.2
Total	521	5.6±2.2	86	15.8±7.2 %	67	12.3±5.9 %

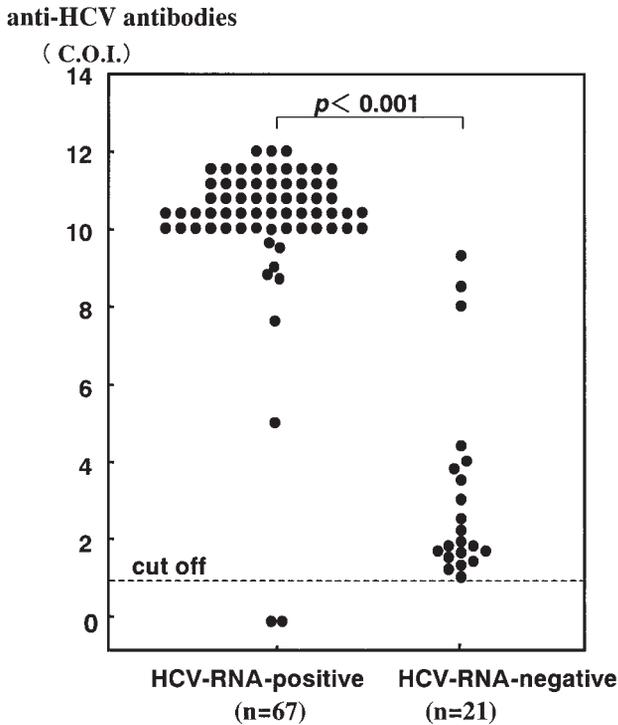


Fig. 1. Comparison of the anti-HCV antibody levels in HCV-RNA-positive and -negative patients

が認められた。また、F施設を除く6施設の平均透析期間には施設間で有意差はなく、平均透析期間とHCV-RNA陽性率との相関は認めなかった。

3. HCV-RNA陽性群と陰性群間におけるHCV抗体価の検討 (Fig. 1)

HCV抗体陽性86例においてHCV-RNA陽性群と陰性群間でのHCV抗体価を比較検討した。HCV-RNA陽性群でのHCV抗体価は67例中58例が10 C.O.I以上であったのに対し、HCV-RNA陰性群ではすべて10 C.O.I未満

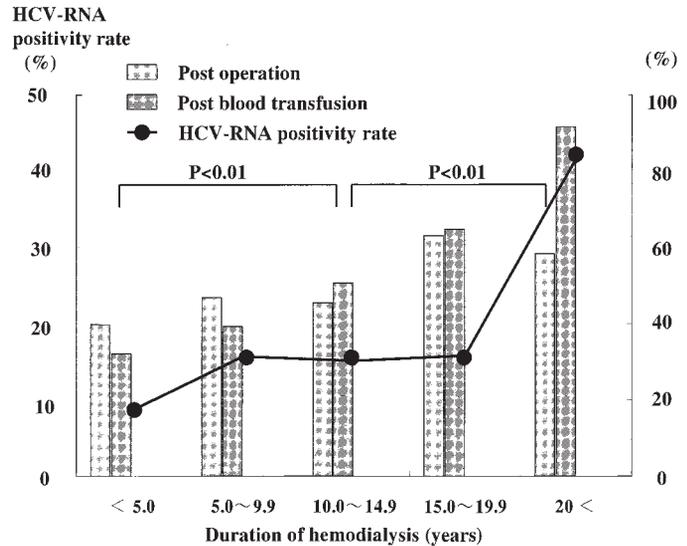


Fig. 2. Correlation between HCV-RNA positivity rate and duration of hemodialysis

であった。平均HCV抗体価も10.0±4.6 C.O.I vs 3.2±1.2 C.O.IとHCV-RNA陽性群で有意に高値を示した(p < 0.001)。

4. 透析期間とHCV-RNA陽性率との関係 (Fig. 2)

Fig. 2に示すごとく、HCV-RNA陽性率は透析歴5年未満で8.5%、5年以上10年未満で15.7%、10年以上15年未満で15.2%、15年以上20年未満で15.8%、20年以上で41.7%であった。透析歴5年未満の症例に比し5年以上の症例のHCV-RNA陽性率は有意に高く(p < 0.01)、20年以上の症例ではさらに高かった(p < 0.01)。輸血歴はHCV抗体陽性者86例中50例(58.1%)に認められ、肝疾患をもたない透析患者424例の34.7%と比較して有意に高く、また、透析期間が長くなるほど輸血率や大手術を受け

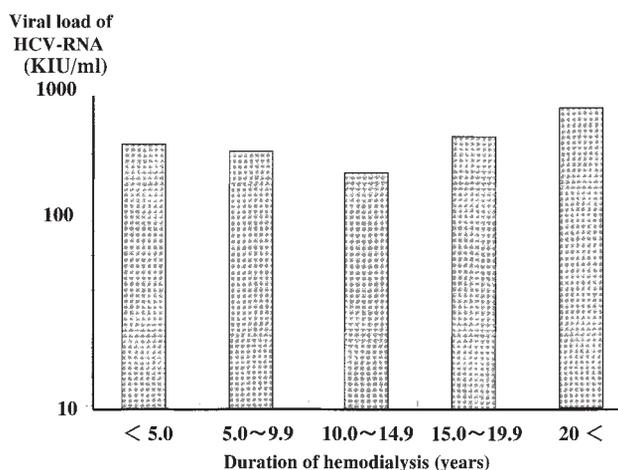


Fig. 3. Correlation between the viral load of HCV-RNA and duration of hemodialysis

る頻度も高かった。すなわち、透析期間とHCV-RNA陽性率には有意な相関を認め(相関係数; $r=0.762$, $p<0.01$), また、輸血歴、手術歴の割合もほぼ同様のパターンを示した。

5. 透析期間とHCV-RNA量との関係(Fig. 3)

透析期間とHCV-RNA量との関係はFig. 3に示すように有意な相関を認めなかった。

6. HCV-RNA陽性群におけるHCV-RNA量とgenotypeの検討(Table 3)

HCV-RNA陽性67例中genotype 1が44例(65.7%), genotype 2が19例(28.4%), 分類不能が4例(5.9%)であった。また、HCV-RNA量が100 KIU未満の低ウイルス量群が26例, 100 KIU以上の高ウイルス量群が41例であった。

7. HCV-RNA陽性群と陰性群間における血清ALT値および血小板数の検討(Fig. 4)

HCV-RNA陽性群における血清ALT値は全例が40 IU/l未満であり、その平均は 17.1 ± 9.0 IU/lであったが、一方、HCV-RNA陰性群 10.8 ± 13.0 IU/lと比較し有意に高値であった($p<0.001$)。また、血小板数はHCV-RNA陽性群では $15.4 \pm 5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と陰性群 $18.4 \pm 6.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ に比し、有意に低値であった($p<0.001$)。

8. HCV-RNA陽性群における透析期間と血小板数との関係(Fig. 5)

Fig. 5に示すごとく、HCV-RNA陽性群の血小板数は67例中23例で正常下限(13万)未満であったが、透析期間と血小板数の間には有意な相関は認めなかった。

Table 3. Relationship between the viral loads of HCV-RNA and the genotype group in HCV-RNA positive patients

HCV-RNA levels	Genotype 1	Genotype 2	Others
< 100 KIU/ml	15(22.3 %)	7(10.4 %)	4(5.9 %)
100 KIU/ml \leq	29(43.3 %)	12(17.9 %)	0(0 %)
Total	44(65.7 %)	19(28.4 %)	4(5.9 %)

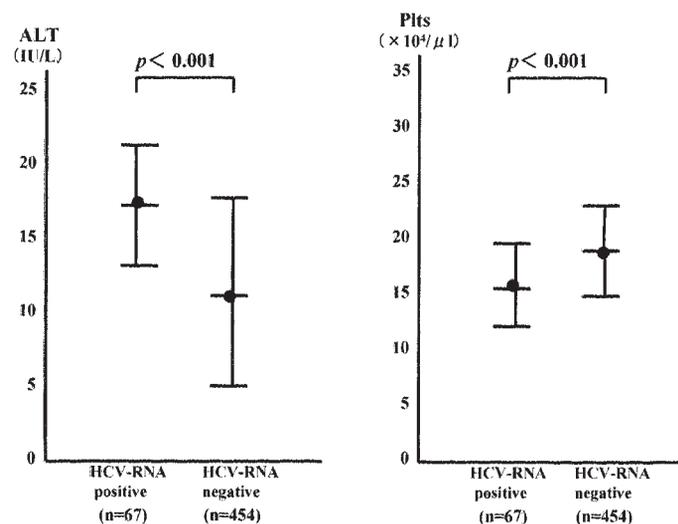


Fig. 4. Comparison of the levels of serum alanine transaminase(ALT) and platelet counts in HCV-RNA-positive and -negative patients

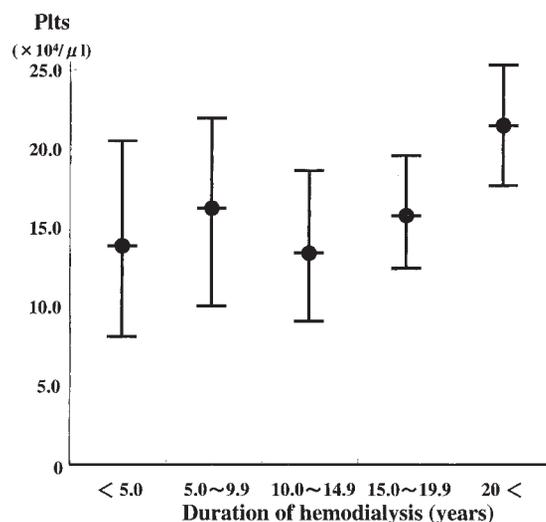


Fig. 5. Correlation between platelet counts and duration of hemodialysis in HCV-positive patients

Significant correlation was not observed between platelet counts and duration of hemodialysis in HCV-positive patients.

考 察

近年、透析療法のめざましい進歩により透析患者の予後が改善されてきているが、長期透析症例の増加に伴いさまざまな合併症が問題となっている。なかでも、透析患者において HCV 抗体陽性率が高いことがあげられ、その主たる感染経路は輸血であったが、輸血歴のない患者でもかなりの割合で陽性であること、透析期間と比例して陽性率が高いこと、CAPD 患者は透析患者に比し低率であることなどから、透析施設内での感染が指摘されてきた。輸血や手術による感染の低下が明らかとなった現在においては、その感染原因として院内感染の存在が指摘されている。院内感染予防対策およびウイルス陽性患者の経過観察や治療方針決定が重要課題と考えられるが、そのためにはまず患者のウイルス感染状況を正確に把握することが必要である。1999 年の日本透析医学会の統計調査²⁾によると、わが国の全透析患者 197,213 例中 HCV 抗体の測定が行われている患者は 134,802 例(68.4%)で、さらに HCV-RNA 定性法でウイルス血症を確認されている患者は 47,608 例(24.1%)に過ぎず、透析患者における HCV の感染状況の把握については不十分な状態である。また、透析患者においては HCV 抗体陰性例でも HCV-RNA 陽性例がみられることから、ウイルス血症を確認するためには HCV-RNA の測定が不可欠と考えられる。これまで用いられてきた遠心抽出法では、透析患者における HCV-RNA 定性・定量法は透析時のヘパリンなどによる測定上の問題(PCR 阻害)により安定した結果が得られにくく、一般の臨床現場においては信頼性が低いと考えられている⁹⁾。Miyachi ら⁹⁾は透析患者において近年新しく開発された磁性抽出法(AmpliCap GT HCV MONITOR Test Kit v2.0, ロッシュ・ダイアグノスティクス, 東京)を用いた HCV-RNA 定性・定量法が、従来用いられてきた遠心抽出法と比較してヘパリンの影響を受けず安定した結果が得られることを報告している。さらにわれわれは、HCV 抗体陽性透析患者 17 例(HCV キャリアー 12 例, HCV 既感染 5 例)を対象とし、透析前、透析開始後 1 時間、透析終了直後、透析終了後 1 時間、透析終了後 24 時間、透析終了後 48 時間の計 6 ポイントで遠心抽出法および磁性抽出法の 2 法を用いて HCV-RNA 定性・定量の測定を行った結果、遠心抽出法では HCV-RNA 定性法で偽陰性を認めるものの、磁性抽出法では偽陽性、偽陰性ともに認めず、磁性抽出法が遠心抽出法と比較し、透析患者における HCV 感染の正確な診断法として有用であることを報告した¹⁰⁾。

今回の検討では、HCV 抗体陽性率は 16.3%(86/529 例)であり、1999 年の日本透析医学会の統計調査による抗体陽性率 14.6%とほぼ同様であった²⁾。透析患者の HCV 抗体陽性率は一般献血者の抗体陽性率 1.5%¹¹⁾ に対し有意に高いことが知られており、HCV 感染のハイリスクグループであることは明白である。また、透析患者の新規 HCV 感染発生率は 1.48%/年と一般献血者の感染発生率と比較して約 50 倍と高く、水平感染の可能性は否定できない状況である。今回の結果でも、透析歴と HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率には有意な相関が認められ、施設別感染率も 10.2~31.6%と施設格差がみられたことより、院内感染の可能性が示唆された。小林らは HCV 抗体陽性率の高い施設では C 型肝炎発生率が有意に高いと報告しており¹²⁾、HCV 感染率の高い施設では一層の感染予防対策が必要と思われる。

輸血歴は HCV 抗体陽性者 86 例中 50 例(58.1%)に認められ、肝疾患をもたない透析患者 424 例の 34.7%と比較して有意に高く、また、透析期間が長くなるほど輸血率や大手術を受ける頻度も高かったが、HCV 抗体による献血者スクリーニングが開始された 1990 年以降も透析期間と HCV 感染率との相関は変化しておらず、HCV 感染の原因として院内感染の可能性が示唆された。輸血歴のない 36 例の感染経路は不明であった。これまでに血液透析施行例で水平感染を示唆する報告もみられるが、いずれも感染経路は特定されていない^{13,14)}。今回検討した対象のうち、あけぼのクリニックの患者 180 例については 5 年前にも HCV 抗体(第 3 世代)の測定を行っており、その時点での HCV 抗体陰性 158 例中今回陽転化した症例は 1 例も認めず、過去 5 年間における院内感染の存在は否定的と考えられた。

HCV-RNA 陽性群における血清 GPT 値はほぼ基準値の範囲内に分布したが、同陰性群と比較すると有意に高値であった($p < 0.001$)。透析患者のトランスアミナーゼ値は健常人より低値を示すことが知られており、その原因の一つとして ALT 活性に必要な補酵素であるピリドキサルリン酸の低下が指摘されている^{15,16)}。そのため、透析患者のトランスアミナーゼ値の基準値は健常者より低く設定する必要がある。また、血小板数も肝疾患をもたない透析患者と比較すると有意に低下しており($p < 0.001$)、血小板数低値は HCV による肝障害の進行によるものと考えられた。一方、今回の検討では HCV-RNA 陽性者における透析期間と血小板数の間には有意な相関を認めず、1999 年の日本透析医学会の統計調査結果とは異なっていた。これは、

透析により血中HCVレベルが低下するとの報告¹⁷⁾や、免疫応答の不良などにより透析患者の肝病変の進行性は遅く活動性も低いとの報告¹⁸⁾に一致するものである。すなわち、透析患者では肝炎の存在にもかかわらず肝機能異常が現れにくいことが示唆され、その病態把握のためには、今後、腹部エコー、CTなどの画像診断や肝生検により確認する必要があると思われる。

ウイルス学的な検討の結果、HCV抗体陽性86例のうち21例(24.4%)はHCVの既往感染で、65例(75.6%)にウイルス血症が存在した。一方、HCV抗体陰性例においてもHCV-RNA陽性(偽陰性例)が2例(0.4%)に認められた。Schneebergerら¹⁹⁾は透析患者2,576例中6例(0.23%)にこのような偽陰性を認めたとしており、われわれの報告にほぼ一致する。また、宮野ら²⁰⁾は透析患者における遠心抽出法で13.1%に偽陰性を認めたと報告しており、この点からも透析患者においては磁性抽出法が有用であると考えられた。さらに、この2例の追跡調査を行った結果、6カ月後には2例ともHCV抗体陰性、HCV-RNA陰性であった。この結果は、PCR時のcontaminationの可能性も完全には否定できないものの、透析患者では免疫反応が低下しているために抗体産生能が低下し、感度下限の低ウイルス量で推移している患者ではこのような偽陰性がみられる可能性があると考えられた。HCV感染症ではHBV感染症のように抗原、抗体の測定法が確立されていないためにHCV抗体陽性例のなかには既感染例で現在ウイルス血症が認められない症例も含まれている。透析患者においてはHCV抗体陰性例でもHCV-RNA陽性例が認められることから、HCV感染の正確な診断のためには、GPT値が20IU/l以上を示す症例についてはHCV抗体陰性であってもHCV-RNA定性・定量法にて確認する必要があると考えられた。さらに、HCV-RNA陽性者でgenotype 1が66%、genotype 2が28%と非透析C型慢性肝炎患者と比較して大差ない結果であり、ウイルス学的にIFNの治療効果を期待し得るgenotype 2もしくは低ウイルス量の症例は38例(56.7%)に認められた。透析患者におけるIFN療法の有効性については一般的な非透析C型慢性肝炎患者の治療成績と比較して高いとの報告^{21,22)}もあり、これらの症例に対しては肝生検により組織像を確認したうえで積極的にIFN治療を勧めるべきであると考えられる。しかし、透析患者へのIFN投与方法は蓄積性の問題もあり、いまだ確立されておらず、早急にプロトコルを確立する必要があると思われる。

最後に、透析患者の死因として慢性肝炎、肝硬変が第9

位に位置しており、また、その原因としてC型慢性肝炎が最も頻度が高いことより²⁾、磁性抽出法を用いたHCV-RNAウイルス定性・定量法によるHCV感染の正確な診断、さらにはHCV感染患者に対するIFN投与を含めた治療方針の確立は、院内感染を防ぐこととともに透析患者の予後を改善するうえでも重要と考えられる。

まとめ

透析患者521例を対象としてHCV抗体と磁性抽出法を用いたHCV-RNAの測定を行い、以下の結果を得た。

1) 透析患者におけるHCV感染率は健常人と比較して有意に高く、透析期間と有意な相関を認めた。

2) HCV抗体陰性435例中2例でHCV-RNAが陽性であった。このように、透析患者ではHCV抗体陰性にもかかわらず少数例ながらHCV-RNA陽性例がみられることより、院内感染予防のうえでHCV抗体のみでなく磁性抽出法を用いたHCV-RNA定性・定量法による正確な感染状況の把握が必要と思われた。

3) 今回の検討ではHCV-RNA定性陽性67例中ウイルス量100KIU/ml以下もしくはgenotype 2でウイルス学的にIFN療法の効果が期待できる症例は38例(56.7%)であった。透析患者の予後を改善させるために、IFN投与を含めた治療マニュアルの早急な確立が望まれる。

本論文の要旨は第46回日本透析医学会総会シンポジウム(2001年6月、大阪)において発表した。また、本研究にご協力いただきましたロッシュ・ダイアグノスティクス株式会社および株式会社エスアールエルに対し深謝いたします。

文 献

1. 今田總雄, 小島健一, 大越省吾, 他. HCV抗体陽性透析症例の対策と治療. 透析会誌 1995; 28: 857-63.
2. 中井 滋, 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 北岡建樹, 篠田俊雄, 山崎親雄, 坂井溜実, 大森浩之, 守田 治, 井関邦敏, 久保和雄, 田部井 薫, 政金生人, 伏見清秀, 秋葉 隆. わが国の慢性透析療法の実況(1999年12月31日現在). 透析会誌 2001; 34: 1-31.
3. 佐藤千史, 清澤研道, 茶山一影, 袖山 健, 榎本信幸, 藤山重俊, 林 春幸, 内原正勝, 安村忠樹, 為田毅彦. HCV肝炎のインターフェロンによる治療. 透析会誌 1996; 29: 265-70.
4. Chan TM, Wu PC, Lau JYN, Lok ASF, Lai CL, Cheng IKP. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1414-9.

5. Okuda K, Hayashi H, Yokozeki K, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C in haemodialysis patients : Suggestions based on small series. *J Gastroenterol Hepatol* 1995 ; 10 : 616-20.
6. Pol S, Thiers V, Carnot F, Zins B, Romeo R, Berthelot P, Brechot C. Efficacy and tolerance of α -2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kiney Int* 1995 ; 47 : 1412-8.
7. 岩田次郎, 大西孝宏, 菅 孝明, 長谷川 陽, 鍋島一雄, 浜田 実, 上野利通, 市川毅彦, 水谷安秀, 藤本昌雄, 村山 卓, 奥田喜朗, 為田靱彦. 透析患者のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. *透析会誌* 1995 ; 28 : 151-7.
8. 辻野正隆, 高橋計行, 生間敬博, 田仲紀陽, 武田敏也, 岩本一郎, 今田總雄. 維持透析症例のC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2aの投与方法とその効果. *新薬と臨床* 1995 ; 44 : 1876-80.
9. Miyachi H, Masukawa A, Ohshima T, Hirose T, Impraim C, Ando Y. Automated specific capture of hepatic C virus RNA with probes and paramagnetic particle separation : *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 18-21.
10. Tanaka M, Fujiyama S, Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsuyama K, Kakuda H, Tomita K. Clinical usefulness of a new hepatitis C virus RNA extraction method using specific capture probe and magnetic particle in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(Suppl) : 108.
11. 古田精市, 田中英司, 清澤研道. C型肝炎. *日本臨牀* 1992 ; 50(増刊号) : 613-17.
12. Kobayashi M, Tanaka E, Oguchi H, Hara K, Kiyosawa K. Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance hemodialysis : comparison among hemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 13 : 604-9.
13. Caramlo C, Navas S, Alberola ML, et al. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 1994 ; 66 : 470-3.
14. 今田總雄, 長谷川広文, 坂口美佳. 透析患者のC型肝炎合併症とその対策. *大阪透析研究会誌* 1995 ; 13 : 37-42.
15. 小野慶治, 小野高志, 久末洋子, 他. 透析患者における低 aspartate transaminase(GOT)・低 alanine transferase(GPT)の病因: ビタミン B6 欠乏との関連性について. *透析会誌* 1994 ; 27 : 1319-23.
16. Ono K, Ono T, Matsumata T. The pathogenesis of decreased aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients ; the role of vitamin B6 deficiency. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 405-8.
17. Furusho N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus(HCV)RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 490-6.
18. Puoti M, Sandrini S, Zaltron S. Impact of hepatitis C virus infection on patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 1995 ; 8 : 291-9.
19. Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W, van Hoek K, Boswijk H, van Loon AM, van Dijk WC, Kauffmann RH, Quint W, van Doorn LJ. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands : a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1711-5.
20. 宮野元成, 田中寛人, 石谷精司. 透析患者のC型慢性肝炎. *日本臨牀* 2001 ; 59 : 1289-93.
21. Casanovas TT, Baliellas C, Sese E, Iborra MJ, Benasco C, Andres L, Gonzalez MT, Gil-Vermet S, Casanova A, Casals LA. Interferon may be useful in hemodialysis patients with HCV chronic infection who are candidates to kidney transplant. *Hepatology* 1994 ; 20 : 337A.
22. 林 春幸, 入江康文, 横関一雄, 近藤智子, 鹿島 孝, 奥田邦雄. 維持血液透析患者の慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法—15例の経験. *透析会誌* 1995 ; 28 : 1143-9.