

신장이식 전후의 C형간염 표지자

신정원 · 박남재 · 김현숙 · 김명수* · 김순일* · 김유선*

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실, 외과학교실*

Hepatitis C Viral Markers in the Recipients before and after Kidney Transplantation

Jeong Won Shin, M.D., Nam Jae Park, M.D., Hyon-Suk Kim, M.D., Myung Soo Kim, M.D.*,
Soon Il Kim, M.D.*, and Yoo Sun Kim, M.D.*

Departments of Clinical Pathology and Surgery*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Hepatitis C virus (HCV) has been identified as one of the most frequent causative agent of posttransplant non-A, non-B hepatitis, but the significance of anti-HCV antibodies after transplantation remains controversial. In the present study, we performed anti-HCV and HCV-RNA RT-PCR (HCV PCR) in the kidney recipients to assess the incidence and the outcome of HCV markers after transplantation.

Materials and Methods : In randomly selected 95 patients' paired sera (before and after transplant samples, respectively), we performed anti-HCV test by Abbott® HCV EIA 3.0. We also performed HCV PCR in 80 paired sera of the 95 patients. We evaluated the incidence of anti-HCV and HCV PCR and compared the results in the kidney recipients between anti-HCV test and HCV PCR before and after transplantation.

Results : In the recipients' sera before transplantation, 16 (16.8%) among 95 sera were anti-HCV positive and 27 (33.8%) among 80 sera were HCV RNA positive. Among the 80 pretransplant sera performed HCV PCR, 23 (28.8%) discordant results were noted between anti-HCV and HCV PCR, and 17 sera among these were HCV PCR positive and anti-HCV negative. A seroconversion from anti-HCV negative to positive after transplantation was observed in 10 sera, but a conversion from positive to negative was not observed. In case of HCV PCR, a conversion from negative to positive was observed in 21 paired sera, and positive to negative in 13 paired sera.

Conclusions : Our study indicated that disappearance of anti-HCV antibodies after transplantation in kidney recipients was rare. The overall concordance rates between anti-HCV test and HCV PCR in the recipients before and after renal transplantation were lower than other non-transplanted groups reported, and it may be due to the immunosuppressive therapy or the changes in immunoregulatory function of the patients. Further study such as follow-up liver function tests or liver biopsy will be needed for accurate decision about posttransplant HCV status of kidney recipients. (*Korean J Clin Pathol 1999; 19: 103-7*)

Key words : Kidney transplantation, Hepatitis C virus, Anti-HCV test, HCV RT-PCR

서론

신장이식 후 이환되는 간질환은 사망의 주요 원인이어서, 이식

수용자의 7~24%에서 이식 직후 간기능 효소치의 이상이 보고되고 있고, 중·장기 생존자의 8~28%가 간부전으로 사망하는 것으로 알려져 있다[1-5].

C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 감염에 의한 간염은 수혈로 인해 전파되는 non-A, non-B 간염의 대부분을 차지하며, 혈액 투석 환자의 10~50%와 신장이식 수용자의 10~48%가 C형간염에 감염되는 것으로 보고되어 있다[6-14]. 이러한 HCV 감염은 주로 이식 전 수혈이나 혈액투석을 통한 획득 감

접 수 : 1998년 8월 17일

접수번호 : KJCP1204

수정본접수 : 1998년 9월 2일

교신저자 : 김 현 숙

우 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 임상병리과
전화 : 02-3497-3531, Fax : 3462-9483

염과 연관되지만[15, 16], 간혹 장기공여자로부터 또는 이식 후 수혈 등에 의한 전파도 발생할 수 있다[17, 18]. 그러나, 특히 신장이식과 같이 장기적인 면역억제가 필요한 상황에서 간질환 및 C형간염이 이식신의 기능에 미치는 영향은 아직까지 의문으로 남아 있다[19].

본 연구에서는 신장이식 전 투석치료를 받았던 환자들의 신장이식 전, 후 검체에서 각각 anti-HCV와 HCV-RNA reverse transcription polymerase chain reaction (HCV-RNA RT-PCR, HCV PCR)을 실시하여 신장이식을 받은 수용자군에서의 C형간염 표지자들의 빈도와 이식에 따른 변화양상을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1985년 1월부터 1995년 12월까지 연세의대 세브란스병원 이식외과에서 신장이식을 받은 환자 중 이식 전, 후의 혈청이 모두 보관되어 있는 95명의 환자를 임의의 선택하였다. 이식 전 혈청은 이식을 위해 입원한 당시의 혈청을, 이식 후 혈청은 이식 후 1개월째 되는 시점의 혈청을 짚검체로 하였다.

2. 방법

1) Anti-HCV 검사

유전자 재조합 core, NS3, NS4, NS5 항원(HC-34, c100-3, HC-43, NS5)을 이용하는 Abbott HCV EIA 3.0 (Abbott® Laboratories Diagnostics Division, South Pasadena, CA, USA)을 이용하여 제조회사의 지시된 방법에 따라 실시하였다. 이 때 COM-MANDER® Parallel Processing Center (PPC) Software (Abbott Laboratories Diagnostics Division, South Pasadena, CA, USA)를 이용, 450 nm에서 흡광도를 측정하여 검체의 흡광도가 판정기준치(cut-off value)보다 낮으면 음성으로, 판정기준치보다 높으면 반복 측정하여 역시 높게 나타나는 경우 양성으로 판정하였다.

2) 역전사-중합효소연쇄반응(RT-PCR)을 이용한 HCV-RNA 검출
HCV-RNA는 5'-untranslated region (UTR) 부위의 두쌍의

primers를 이용하여 nested RT-PCR법으로 검출하였으며[20], 술식을 간단히 요약하면 다음과 같다: ① RNA 추출: 750 μ L의 TriReagent™ (Molecular Research Center, Inc., Ohio, USA)에 250 μ L의 혈청을 넣어 용해시킨 뒤 chloroform 200 μ L를 가하고 15,000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 상청액을 새 마이크로원심분리관에 옮기고 isopropanol 500 μ L를 섞은 후 15,000 rpm에서 8분간 원심분리하였다. 시험관 바닥의 RNA 응괴에 75% ethanol을 가하여 15,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후, 상청액을 버리고 20-30분간 공기 건조하였다. ② cDNA 합성: 10 pmole의 primer (KL 70) 0.2 μ L, 5 \times RT buffer 1 μ L 및 DEPC water 3.8 μ L를 섞은 혼합물로 RNA를 녹인 후, 5 \times RT buffer 1 μ L, 10 mM dNTP 0.2 μ L, 20 U/ μ L RNase inhibitor 0.5 μ L, 5 U/ μ L avian myeloblastosis virus reverse transcriptase (AMV RT) 0.8 μ L 및 DEPC water 2.5 μ L를 섞은 혼합물을 첨가하였다. 총 10 μ L를 thermal cycler (Perkin Elmer 9600, U.S.A)에 넣고 37°C에서 60분 항온한 후, 99°C에서 1분 항온하였다. ③ PCR 반응: 1차 PCR은 10 \times PCR buffer 1 μ L, 25 mM MgCl₂ 0.8 μ L, 10 mM dNTP 0.2 μ L, primers 한쌍(KL 70, θ 1) 각각 0.2 μ L, Taq DNA polymerase 0.1 μ L 및 DEPC water 5.5 μ L의 혼합물과 cDNA 2 μ L를 섞어 thermal cycler에 넣고 94°C에서 1분 45초간 예열한 후, 94°C 15초, 60°C 15초, 72°C 30초를 총 40주기 시행하고 72°C에서 2분간 반응시켰다. 2차 PCR에서는 한쌍의 primer를 θ 2와 θ 3로 교체하고 cDNA 대신 1차 PCR 산물을 혼합하여 동일 조건에서 시행하였다. ④ PCR 반응물의 검출: PCR 산물은 1.5% agarose gel에서 전기영동하였으며, UV transilluminator로 260 bp 위치에서 band가 관찰되는 경우 양성으로 판정하였다. 이용한 primer들의 sequence는 Table 1과 같다.

결 과

1. 이식 전후의 anti-HCV 및 HCV PCR 양성률

전체 대상군 95명의 환자 중 이식 전 anti-HCV 양성인 환자가 16명(16.8%)이었고 음성인 환자는 79명(83.2%)이었다. Anti-HCV 양성인 환자군의 평균 연령은 37세였으며 남자가 10명, 여자가 6명이었다. Anti-HCV 음성인 환자군의 평균 연령은 35세였

Table 1. HCV 5' UTR region primers

Primer	Sequence (5' -3')	HCV cDNA position
KL 70	TTG AGG TTT AGG ATT CGT GCT CAT	(364 → 341) antisense
θ 1	CCA CCA TAG ATC ACT CCC CTG T	(26 → 47) sense
θ 2	CTG TGA GGA ACT ACT GTC TTC A	(44 → 65) sense
θ 3	ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG C	(311 → 290) antisense

Table 2. Anti-HCV and HCV PCR results in the recipients before and after kidney transplantation

	Anti-HCV			HCV PCR		
	Positive	Negative	Total	Positive	Negative	Total
Before transplantation	16 (16.8%)	79 (83.2%)	95 (100%)	27 (33.8%)	53 (66.3%)	80 (100%)
After transplantation	26 (27.4%)	69 (72.6%)	95 (100%)	35 (43.8%)	45 (56.3%)	80 (100%)

Table 3. HCV status of kidney recipients before vs. after transplantation

	HCV status before/after transplantation				Total
	+ / +	+ / -	- / +	- / -	
Anti-HCV	16 (16.8%)	0 (0.0%)	10 (10.5%)	69 (72.6%)	95 (100%)
HCV PCR	14 (17.5%)	13 (16.3%)	21 (26.3%)	32 (40.0%)	80 (100%)

Table 4. Anti-HCV vs. HCV PCR in the recipients before and after kidney transplantation

	Anti-HCV/HCV PCR				Total
	+ / +	+ / -	- / +	- / -	
Before transplantation	10 (12.5%)	6 (7.5%)	17 (21.3%)	47 (58.8%)	80 (100%)
After transplantation	21 (22.1%)	5 (5.3%)	18 (18.9%)	51 (53.7%)	95 (100%)

데, 이 중 남자가 62명, 여자가 17명이었다.

이식 후 검체에서의 anti-HCV는 95 검체 중 26 검체(27.4%)에서 양성으로 이식 전 검체에서의 양성율인 16.8%보다 높았으며, 이식 전, 후의 anti-HCV 결과의 일치율은 89.4%였다. 이식 후 anti-HCV가 소실된 예는 없었으나, 10예에서는 이식 후에 anti-HCV가 양성으로 되었다.

HCV PCR은 이식 후 80 검체 중 35 검체(43.8%)에서 양성으로 이식 전 짝검체에서의 양성율인 33.8%보다 높았으며, 이식 전, 후의 HCV PCR 일치율은 57.5%로 anti-HCV 일치율보다 낮았다. 이식 전, 후에 HCV PCR이 모두 양성인 검체는 14예(17.5%)이었으며, 이식 전에는 음성이었으나 이식 후에 양성으로 전환된 검체는 21예(26.3%)이었다(Table 2, 3).

2. 이식 전후 anti-HCV와 HCV PCR 결과간의 일치율

이식 전, 후의 anti-HCV와 HCV PCR 간의 일치율은 각각 71.3%와 75.8%로 이식 후의 일치율이 약간 높았다. 불일치를 보인 경우를 보면, HCV PCR 음성이면서 anti-HCV 양성인 예(이식 전 7.5%, 이식 후 5.3%)보다 HCV PCR 양성이면서 anti-HCV 음성(이식 전 21.3%, 이식 후 18.9%)인 예가 많았다(Table 4). 그밖에 anti-HCV가 이식 전 음성에서 이식 후 양성으로 전환된 10예 중 7예(70.0%)에서 이식 후 HCV PCR이 양성이었다. Anti-HCV 결과와 HCV PCR 결과가 일치하지 않는 경우는 이식 전 80예 중 23예(28.8%)이었고, 이식 후 95예 중 23예(24.2%)이었다(Table 4). 이식 전에 HCV PCR양성이었으나 이식 후 음성으

로 전환된 13예 중 10예(76.9%)에서 이식 후 anti-HCV가 음성이었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 신장이식 수용자의 이식 전 anti-HCV 양성율은 16.8%로서, HCV 감염이 유행하지 않는 지역의 혈액 투석 환자에서 얻어진 결과와 유사하였다[21, 22]. 이와 같이 이식수용자의 이식 전 양성율이 건강 성인의 1~2%[23]에 비해 훨씬 높은 이유는 HCV 감염의 가장 중요한 위험인자로 알려져 있는 수혈 및 혈액 투석에 의한 것으로 생각되었다.

Anti-HCV 양성율은 이식 전 16.8%에서 이식 후 27.4%로 증가하였고, HCV PCR은 이식 전 33.8%에서 이식 후 43.8%로 증가하였다. 또한 anti-HCV의 경우 이식 후 양성으로 전환된 예가 10.5%인데 비해 HCV PCR의 경우에는 26.3%로 더 높게 나타나, 이식 후 면역억제치료에 의한 바이러스 복제 증가의 가능성을 시사하였다. 그러나 이식 전 HCV PCR 양성율 역시 anti-HCV에 비하여 높았으므로 RT-PCR의 위양성 가능성도 있을 수 있으며, 대상 환자들이 이식 전 다회 투석치료를 받았던 환자군임을 감안한다면 anti-HCV의 위음성도 배제하기는 어렵다고 하겠다. 또한 이용되었던 검체 중 많은 수가 보관 기간이 길었기 때문에 이에 따라 RT-PCR 결과에 변화가 생겼을 가능성도 생각할 수 있었다.

Goffin 등[21]은 anti-HCV 양성인 17예 중 15예(88.2%)에

서 PCR에 의한 HCV RNA가 검출되었으며, 이들 고위험군에서는 anti-HCV가 지속적인 바이러스혈증을 반영하므로 따로 확인 검사가 필요없다고 보고한 바 있다. 그러나 본 연구에서는 이식 전, 후 anti-HCV는 양성이지만 HCV-RNA가 검출되지 않은 경우가 비교적 많아서 anti-HCV가 바이러스혈증을 반영한다는 보고와 다소 차이를 보였다. 이는 아마도 HCV 감염으로부터의 회복 단계나 바이러스의 저단계 복제 및 변이로 인한 검출되지 않는 바이러스 혈증으로 생각되며[24], 그밖에 RT-PCR이나 anti-HCV 등의 검사실 오차도 생각해 볼 수 있다.

이식 후에 HCV 감염이 생긴 경우는 장기공여자로부터의 전파가 주요 원인으로 생각되지만[25], 본 연구에서는 장기공여자의 anti-HCV 상태가 완전히 확인되지 않았다. 최근 보고에 의하면 HCV 양성 공여자로부터 HCV 음성 수용자에게 신장이식시 HCV RNA의 전이는 상당히 빈번하지만 대부분 무증상의 감염상태로 간질환의 빈도가 다른 집단에 비해 더 흔하지는 않다고 하였다[26]. 따라서 이식시 투여된 혈액 수혈이 감염의 가장 가능성이 큰 요인으로 생각되며, 바이러스의 병원내 감염 또는 성적 접촉에 의한 전이가 일어날 가능성도 배제할 수 없다[27, 28].

본 연구에서는 이식 후 anti-HCV가 소실된 예가 없었으나 기존의 많은 연구에서 10~50%의 다양한 소실율이 보고되었으며[16, 18, 29], 이는 이식 후 추적기간의 정도와 직접 연관이 있으며 면역억제치료에 의한 항체 생성 감소가 그 원인으로 생각되고 있다[30]. 따라서 본 연구에서 이식 후 anti-HCV 소실 예가 없었던 것은 이식 후 1개월째 바로 anti-HCV 검사를 시행했기 때문으로 생각되었다. 이식 후 기간변화에 따른 추적검사로 C형간염 표지자 양성율의 변화가 있는지 관찰하지 못했던 점이 아쉽다.

결론적으로 효소면역검사시 anti-HCV의 소실은 신장이식에서 드물며, 이 집단에서의 anti-HCV의 존재시 HCV-RNA가 종종 양성으로 나타나지만, 지속적인 감염을 반영하는가에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 하겠다. 또한 본 연구에서 신장이식 전후의 혈청을 대상으로 C형 간염 표지자 검사인 anti-HCV와 HCV RT-PCR을 함께 실시한 결과, 이식 전후의 일치율이 다른 대상 환자군들에 비해 현저히 낮았는데, 이는 신장이식시의 면역억제 치료나 환자의 면역기능 변화때문이라고 설명될 수 있겠으나, 추후 간기능 검사 및 간조직 검사 등과 비교하여 정확한 추적 및 판단이 필요할 것으로 사료된다.

요약

배경 : HCV는 이식 후 발생하는 non-A, non-B 간염의 흔한 원인 바이러스로 알려져 있으나, 아직까지 이식 신의 생존능과 C형 간염과의 관계는 정확히 알려져 있지 못하다. 본 연구에서는 신장이식 전 투석치료를 받았던 환자들의 신장이식 전, 후 검체에서 각각 anti-HCV와 HCV-RNA RT-PCR (HCV PCR)을 실시하여 신장이식 수용자에서의 이들 C형간염 표지자들의 빈도와 이식에

따른 변화양상을 알아보고자 하였다.

방법 : 1985년 1월부터 1995년 12월까지 연세의대 세브란스병원 이식외과에서 신장이식을 받은 환자 중 이식 전, 후의 혈청이 모두 보관되어 있는 95명의 환자를 임의 선택하였다. 95명 환자의 이식 전, 후 검체에서 Abbott® HCV EIA 3.0을 이용하여 anti-HCV를 실시하였으며, 95명 중 80명의 이식 전, 후의 짝검체에서 HCV PCR을 시행하여 HCV-RNA를 검출하였다.

결과 : 이식 전 검체에서의 anti-HCV는 95예 중 16예(16.8%)에서 양성이었으며, HCV RNA는 80예 중 27예(33.8%)에서 양성이었다. Anti-HCV가 이식 전 음성에서 이식 후 양성으로 전환된 경우는 10예 있었으며 이 중 7예(70.0%)에서도 HCV PCR 양성이었다. 그러나, anti-HCV 양성인 음성으로 된 경우는 없었다. HCV PCR의 경우는 음성이 양성으로 전환된 경우가 21예, 양성인 음성된 경우가 13예 있었다.

결론 : 효소면역검사시 anti-HCV의 소실은 신장이식에서 드물며, 이 집단에서의 anti-HCV의 존재시 HCV PCR이 종종 양성으로 나타나지만, 지속적인 감염을 반영하는가에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 하겠다. 또한 신장이식 전후의 혈청을 대상으로 C형간염 표지자 검사인 anti-HCV와 HCV PCR을 함께 실시한 결과, 이식 전후의 일치율이 다른 대상 환자군들에서의 보고에 비해 현저히 낮았는데, 이는 신장이식시의 면역억제 치료나 환자의 면역기능 변화때문이라고 설명될 수 있겠으나, 추후 간기능 검사 및 간조직 검사 등과 비교하여 정확한 추적 및 판단이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Mahony JF. *Long term results and complications of transplantation: the kidney. Transplant Proc 1989; 21: 1433-4.*
2. Boyce NW, Holdsworth SR, Hooke D, Thomson NM, Atkins RC. *Non-hepatitis B-related liver disease in a renal transplant population. Am J Kidney Dis 1988; 11: 307-12.*
3. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Kenick S, Farge D, Dauphinee WD, et al. *The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. Transplantation 1985; 39: 610-5.*
4. LaQuaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstag JL, Cosimi AB, Herrin JT, Kelly M, et al. *Impact of hepatitis on renal transplantation. Transplantation 1981; 32: 504-7.*
5. Braun WE. *Nephrology forum: Long-term complication of renal transplantation. Kidney Int 1990; 37: 1363-78.*
6. Roth D, Zucker K, Cirocco R, Demattos A, Burke GW, Nery J, et al. *The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. Kidney Int 1994; 45: 238-44.*
7. Morales M, Campo C, Castellano G, Colina F, Andres A, Fuentes A, et al. *Clinical implications of the presence of antibodies to hepatitis*

- C* after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 78-80.
8. Pol S, Legendre C, Saltiel C, Carnot F, Brechot C, Berthelot P, et al. Hepatitis C virus in kidney recipients. *J Hepatol* 1992; 15: 202-6.
 9. Roth D, Fernandez JA, Burke GW, Esquenazi V, Miller J. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 396-400.
 10. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M, Barrera JM, Gil C, Pinto JB, et al. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1991; 40: 748-51.
 11. Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 958-60.
 12. Oguchi H, Miyasara M, Tokunoga S, Hora K, Ichikawa S, Ochi T, et al. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. *Clin Nephrol* 1992; 38: 36-43.
 13. Chauveau P, Courouce AM, Lemarec N, Naret C, Poignet JL, Girault A, et al. Antibodies to hepatitis C virus by second generation test in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1993; 41: S149-52.
 14. Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K, Ladefoged SD, Lokkegaard N, Rasmussen LS, et al. Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993; 43: 1353-6.
 15. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP. Hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 52: 810-3.
 16. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang JK, et al. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53: 763-5.
 17. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-60.
 18. Oliveras A, Lloveras J, Puig JM, Comerma I, Bruguera M, Barrera J, et al. Hepatitis C virus in renal transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2636-7.
 19. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Guttman RD. The prevalence and progression of liver disease in renal transplant recipients: A histological study. *Transplant Proc* 1984; 16: 1103-5.
 20. 김현숙, 권오현. C형간염 항체 양성 혈청의 B형간염 표지자 양상과 PCR을 이용한 HBV 및 HCV 검출 결과. 임상병리와 정도관리 1994; 16: 297-305.
 21. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Geubel A, Squifflet JP, Strihou CY. Outcome of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 1994; 45: 551-5.
 22. Scheuermann EH, Seelig R, Holzberger G, Blaser C, Raab H-P, Oppermann F, et al. Prevalence of hepatitis C viral RNA (HCV-RNA) in hemodialysis patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 392.
 23. Gretch DR, dela Rosa C, Carithers RL Jr, Willson RA, Williams B, Corey L. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: Correlations and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321-9.
 24. Tong CY, Codd AA. RIBA-2 band intensity and PCR in HCV infection [letter; comment]. *Lancet* 1992; 340: 117.
 25. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-60.
 26. Tesi RJ, Waller K, Morgan CJ, Delaney S, Elkhammas EA, Henry ML, et al. Transmission of hepatitis C by kidney transplantation-the risks. *Transplantation* 1994; 57: 826-31.
 27. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
 28. Peano GM, Fenoglio LM, Menardi G, Balbo R, Marenchino D, Fenoglio S. Heterosexual transmission of hepatitis C virus in family groups without risk factors. *Br Med J* 1992; 305: 1473-4.
 29. Lau JYN, Davis GL, Brunson ME, Qian KP, Liu HJ, Quan S, et al. Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 1993; 18: 1027-31.
 30. Genesca J, Vila J, Cordoba J, Sauleda S, Quer J, Esteban JI, et al. Hepatitis C virus infection in renal transplant recipients: Epidemiology, clinical impact, serological confirmation and viral replication. *J Hepatol* 1995; 22: 272-7.