

透析病患的 C 型肝炎病毒感染及其管控策略

張旭宏 楊垂勳 周家麒

國泰綜合醫院 腎臟內科

摘 要

台灣近年來有愈來愈多的透析病患，雖然透析治療的品質及技術不斷提高，但病患死亡率的下降亦使得一些慢性疾病有更大的機會發生及惡化，C 型肝炎病毒感染即是其中一個重要且常見的致病因素。

C 型肝炎病毒於 1989 年首次被分離出來，並認為是導致非 A、非 B 型肝炎 (NANBH) 的主要原因。根據世界衛生組織的資料，在全世界 C 型肝炎的盛行率約為 3%，這表示有全球有將近兩億人受到 C 型肝炎病毒的感染。而末期腎病變患者可因為輸血、器官移植或是被同在一透析中心的其他病人所感染等因素，使得其不論在盛行率及發生率上都遠較正常族群來得高，這表示此類病人有較高的危險性得到 C 型肝炎病毒的感染。雖然統計顯示在近十年來，此盛行率及發生率正穩定下降，其中最初發生率的下降可以解釋因使用紅血球生成素導致輸血後感染的減少，然而隨後發生率的下降所反映出來的則可能是因為施行感染管制措施以防止院內感染的結果。即使如此，在透析中心接受血液透析病人仍擁有高發生率的事實仍引起高度的關注及警戒。

我們綜合近年來有關透析病患與 C 型肝炎病毒感染的文獻，並配合本院透析的經驗，希望藉此能更明確定義出 C 型肝炎病毒感染的危險因素，並依此結果制定一套完整的感染管制策略。我們建議：(一) 減少不必要的輸血及加強血液製劑的篩檢；(二) 對透析病患進行嚴格的血清學監測；(三) 將感染 C 型肝炎病毒的透析病患進行隔離治療；(四) 制定完善的感染管制策略並確實執行；及(五) 利用分子病毒學的方法針對一旦傳染爆發時進行研究。我們的目的是希望能因此降低 C 型肝炎病毒在院內感染的可能性，減少病人因接受透析治療而罹患此感染的機會，並從而避免發生慢性肝病變的後遺症。

關鍵詞：C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus)

透析 (Dialysis)

院內感染 (Nosocomial infection)

透析病患 C 型肝炎病毒感染的盛行率及發生率

根據統計，C 型肝炎病毒感染的盛行率在透析病患中有相當大的差異存在，可由 5% 至超過 50%。盛行率會隨地域而不同，一般而言，愈低度開發的國家其盛行

率愈高。以第二代抗 C 型肝炎病毒抗體 (Anti-HCV antibodies) 來偵測透析病患 C 型肝炎病毒感染盛行率的結果，在美國為 25-36%；歐洲為 2-67%；亞洲則為 22-55.5%^{1,2}。如果以敏感度及特異性更高的第三代 Anti-HCV 來偵測，美國為 19%；義大利為 13.5-28%；法國為 42%³。在台灣地區透析病患 C 型肝炎病毒感染的盛行率為 30.5%⁴。此外，除了因地域產生的差異外，同一國家的不同透析中心之間其盛行率亦有相當大的差異。在腹膜透析方面，如果將其與血液透析病患做比較可發現其盛行率要遠比後者來的低，一個研究的結果為血液透析病患為 45%；而腹膜透析病患則只有 6.8%⁵。此差異可能和透析時間的長短、病人接受輸血的比率及輸血量的多寡有關，因為血液透析病人不論在接受透析的時間、接受輸血的比率及所接受的輸血量上都明顯較腹膜透析病人來得高。至於透析病患 C 型肝炎病毒感染的發生率在各國家及各透析中心之間的統計上雖然有相當大的差異，但其較一般族群而言有更高發生率的事實已被證實，平均為 0.4-15 病人-年%⁶ 而腹膜透析病患的發生率則明顯低於血液透析病患⁷。

C 型肝炎病毒感染的篩檢

利用血清學的監測對於找出新近感染的病例而言是最重要的步驟。而發現新病例才可能及時找出可能的致病危險因素，並進而針對此因素對預防策略做修改或制定，從而避免再次發生感染的可能^{8,9}。近年來因為對血液製劑篩檢方法的進步，因此也減少了輸血感染 C 型肝炎病毒的機會。目前最普遍用以篩檢 C 型肝炎病毒感染的方法是利用酵素連結免疫吸附分析法 (ELISA) 偵測血中 Anti-HCV。第一代試劑是利用偵測血中對抗特異性 C 型肝炎病毒抗原的抗體；而第二及第三代試劑則是利用偵測血中對抗 C 型肝炎病毒抗原複合物的抗體。第二代及及第三代 ELISA 的優點是可以部分克服第一代試劑在感染早期 (即空窗期) 使用上的限制，因為此時已出現 C 型肝炎病毒核糖核酸 (HCV RNA) 但抗體卻尚未產生。臨床上，第二代試劑可以早在受到感染的第四週時就可以測得抗體的產生¹⁰。將此兩者做比較可發現，第二代試劑可以偵測到抗體陽性的病人數是第一代試劑所能測得的兩倍¹¹。目前並沒有足夠的研究對最新的第三代試劑做有系統的比較。當病患血中 Anti-HCV(+) 代表病人曾經感染過 C 型肝炎病毒，但是對於處於感染空窗期的病人或是欲判斷病毒真正的繁殖情形，則須利用分子生物學，以聚合連鎖反應 (PCR) 的方法來偵測 HCV RNA。而一旦確定 C 型肝炎病毒的存在後，可進一步進行體內病毒的定量 (quantitation of HCV RNA titers) 及基因型分析 (tests for genotypes)，以作為疾病進展或治療的追蹤指標。

透析病人 C 型肝炎病毒感染的臨床表現

C 型肝炎病毒感染的潛伏期為 15 到 150 天，平均約 50 天。和一般族群類似，透析病人得到急性 C 型肝炎病毒感染的表現經常只是出現輕微症狀或是沒有任何臨床上的異常。發生猛爆性或亞急性肝衰竭的病例僅屬少數。在與輸血有關的 C 型肝炎病毒感染，HCV RNA 可早在病人與血液接觸後 1-3 週內即可偵測到，之後則是肝功能指數的上升¹²，而 Anti-HCV 典型會在感染四星期後產生，但亦可能延遲產生達一年之久¹⁰。一旦此抗體出現，將會終身持續存在或至少在人

體維持一段相當久的時間 13。

約有 15-20% 受到 C 型肝炎病毒感染的病人會以自動恢復的病程來表現，其肝功能指數將會逐漸恢復至正常範圍內；而其他 80-85% 受到感染的病人其肝功能指數則會呈現持續或間段性的上升，而血中 HCV RNA 也會持續存在。之後此感染將會以相當緩慢但穩定的速度由急性感染進展成慢性感染，而導致慢性肝炎、肝硬化或肝細胞癌的產生 14。目前雖然缺乏足夠的證據，但有學者認為透析病患的 C 型肝炎病毒感染可能較一般族群的感染會以較大的機會及更快的速度產生這些慢性變化。

值得注意的是對於透析病患而言，肝功能指數並非肝炎感染的良好指標。因為根據研究，接受血液透析病患中，ALT 值異常升高者，Anti-HCV(+)者佔 4-67%，HCV-RNA(+)者佔 12-31%，而於組織切片證實有肝炎者佔三分之一 15，而我們自己的統計 Anti-HCV(+)者佔 ALT 值異常升高患者之 58.3%。目前已證實，對於血液透析的病患即使其肝功能指數正常亦無法排除得到 C 型肝炎病毒感染的可能性，因為透析病患的基礎肝功能指數原就較正常族群為低，且慢性感染的典型肝功能表現會呈現多個高峰及谷底的波動變化而難以準確偵測 16。綜合以上表現可知，基於臨床症狀的不明顯及肝功能指數無法作為有效指標的情形下，對於透析病患而言，臨床醫師將很難只根據臨床表現或生化數據來判斷是否受到 C 型肝炎病毒的感染，也因此血清學的檢查就顯得益形重要。

透析病患 C 型肝炎病毒的感染途徑

一、一般的感染途徑

(一) 輸血：在過去，輸血在血液透析病患的 C 型肝炎病毒感染上扮演一個最主要的角色 17。研究發現，血液透析病患中感染 C 型肝炎病毒患者其接受血液製劑的量要明顯高於未受感染者 9。然而當紅血球生成素於 1980 年代末期間世後，則明顯減少了血液透析病患接受輸血的需要。此外，輸血篩檢技術的進步，亦明顯降低了因輸血受到感染的危險。目前每接受 3000 單位的血液製劑，只有不到一次的機會因輸血而受到感染 18。

(二) 靜脈藥物的濫用：在一般族群中，靜脈藥物濫用是導致 C 型肝炎病毒感染的重要途徑。在美國，此傳染途徑確實扮演了一定的角色 19；但在台灣的透析病患中，因此途徑受到感染的病例卻相對少見。

(三) 透析時間的長短：研究發現，透析病患中得到 C 型肝炎病毒感染者其接受透析的時間要明顯高於沒有感染者 20, 21，且此危險性在接受血液透析十年後更會有明顯的上升 22。血液透析病人得到 C 型肝炎病毒感染的機會約每年 10% 23。然而因為接受透析時間愈久，相對而言就有較大的機會接受輸血治療，所以此因素所扮演的角色亦可能受到干擾。在欲釐清透析時間長短是否為導致 C 型肝炎病毒感染的獨立危險因素前必須先排除輸血所產生的影響。研究發現，C 型肝炎病毒感染和這兩個因素間有獨立的關聯性存在；且透析時間長短又比輸血量的多寡與 C 型肝炎病毒的感染有更大的相關性 24。此外也發現在那些未曾接受輸血、未曾和感染的血液有過接觸或是未曾有靜脈藥物濫用的病人，其透析時間

的長短亦和 C 型肝炎病毒感染的發生率呈正相關 25。這些結果均顯示接受血液透析治療的時間本身即是得到 C 型肝炎病毒感染的獨立因素。

(四) 透析模式：如前所述，腹膜透析病患較血液透析病患有較低的危險性發生 C 型肝炎病毒感染；且和血液透析病患不同的是，接受腹膜透析時間的長短似乎不是一個決定是否發生 C 型肝炎病毒感染的危險因素 26。此外，大部分腹膜透析病患的 C 型肝炎病毒感染都是在其接受血液透析期間所得到 27。一個研究結果發現，有 15.4% 的腹膜透析病患得到 C 型肝炎病毒感染，然而如果將先前曾接受過血液透析的病患排除後，則只有 5.9% 的病人受到感染 28。另一個類似的研究也發現，腹膜透析病患中 Anti-HCV(+) 者沒有一位病患是以腹膜透析作為唯一的透析方式 29。有許多理由可以解釋此結果，腹膜透析病患相對於血液透析病患接受輸血的需要性較小 30、腹膜透析病患沒有血管通路及體外血液循環而減少暴露在此病毒的危險、及腹膜透析是一種在家中治療的模式，因此有較獨立的環境。有研究亦發現，在家中接受血液透析的病人比在透析中心接受透析治療的病人有較低的機會發生 C 型肝炎病毒感染 31。

(五) 過去接受過器官移植：在血液透析病人中，過去曾接受過器官移植是導致發生 C 型肝炎病毒感染的危險因素。而此途徑可能是經由所移植的器官而來 32。

(六) 性別：男性透析病患曾被認為較女性病患有較高的 C 型肝炎病毒感染盛行率 33，然而根據最近的資料並無法證實此性別差異的存在。

二、院內感染

利用分子生物學的技術如 PCR 或是將病毒做基因型分析，已證明院內感染的存在 34。且有愈來愈多的證據顯示院內感染是透析病患感染 C 型肝炎病毒的主要途徑 35,36。

(一) 人工腎臟 (hollow fibers) 的重複使用：只有少數研究支持此途徑在透析病患 C 型肝炎病毒感染上扮演重要的角色。例如有人研究發現，當沒有重複使用人工腎臟或重複使用人工腎臟於在獨立區域接受透析的感染病患，相對於將人工腎臟重複使用於已感染和非感染病患在同一區域接受治療而言，可以降低 C 型肝炎病毒感染的發生率 37。另外，在施行人工腎臟重複使用的透析中心中，最低的 C 型肝炎病毒感染的發生率是出現在有不同空間分別處理已感染及非感染病患人工腎臟的重複使用，或在已感染病患禁止重複使用人工腎臟的那組病人中。此結果也表示了在處理重複使用人工腎臟的過程中確實可能傳播 C 型肝炎病毒。

(二) 血液透析監視器的內部污染：C 型肝炎病毒欲藉由此途徑傳播必須符合以下條件。1. 病毒必須穿過透析膜進入透析液中，2. 病毒必須能夠躲過每次透析之間的消毒過程，及 3. 病毒必須由透析液經過透析膜再重回到下一位使用此機器的病患血中。其中 1. 發生的可能性根據不同的研究約為 12% 38,39，如果再加上又必須同時符合 2. 及 3. 則此途徑在 C 型肝炎病毒感染的傳播上可能就變得相當不明顯。因此雖然有某些流行病學的研究發現此途徑導致感染可能性 40，但在分子病毒學的研究上並不支持此結論 41。

(三) 經由透析機器外部的感染：有研究發現在那些與 Anti-HCV(+) 的病患使用共同機器的病人有較高的 C 型肝炎病毒感染的發生率 42。其他的研究也發現使用更新型的機器並將 Anti-HCV(+) 的病患隔離治療，同時配合以更嚴格的感染管制措施亦可降低其發生率 43。

(四) 經由透析膜及超過濾液的感染：理論上 C 型肝炎病毒是無法穿過透析膜，這是因為 C 型肝炎病毒的直徑約為 35 微米 (nm)，這要遠比具有最大穿透性的透析膜孔還來得大 44。然而研究卻發現人體的病毒數量在透析治療後會下降 45。這可能是在過濾的進行中、透析治療本身或是在人工腎臟重複使用的處理過程中，所導致透析膜孔大小的改變或是透析膜的完整性遭到破壞，而使得病毒得以穿過透析膜進入透析液中。研究發現，病毒可以被透析膜上所覆的蛋白層所吸附，而血液及透析膜之間的交互作用所產生的免疫系統非特異性致活也有助於病毒的清除 46。另一個研究發現 PAN (polyacrylonitrile) 材質的透析膜在病毒的吸附上更具有效力，然而卻只有在接受 Cuprophane 材質透析膜的病人其血中病毒的濃度才會有明顯的下降 47。這可能表示了免疫系統的致活才是在減少血中病毒數量上扮演關鍵性的角色。最近的研究發現不論是低透量 (low-flux, cellulose) 或是高透量 (high-flux, cellulose-diacetate, polysulfone, PAN) 血液透析都不會造成超過濾液受到 C 型肝炎病毒的污染 48。必須強調的是，即使在透析液中測得 HCV RNA 也只表示出現 C 型肝炎病毒 RNA 的碎片，而非具有感染力的完整病毒本身，因此可能不會造成感染的發生，且這些少量的病毒可能也可以忽略其導致 C 型肝炎病毒傳播的可能性。目前並沒有任何研究發現使用那種材質的透析膜會使病人有較高的危險性得到 C 型肝炎病毒的感染 49。

(五) 經由工作人員的傳染：流行病學及分子病毒學的研究已證實，C 型肝炎病毒可經由院內感染從已感染的病人傳播給在同一區域接受透析治療的其他病人 50。這可能是經由工作人員受到污染的手或是經由病人間共用器械所導致。事實上，基因序列分析已證明經由工作人員傳染給病人的為相同的病毒株 51。根據統計，透析中心工作人員感染 C 型肝炎病毒的盛行率為 0-6%，此數值和捐血者經過篩檢的比例相當 52。另一研究也發現，即使實施嚴格的感染管制措施，仍可以在工作人員洗手過的水中偵測到 HCV RNA 53。由已受感染病人因扎針意外事件傳染給健康工作人員的偶發事件亦已證實，其危險性為 2.7-10% 54，而此數值要遠低於受到 B 型肝炎 e 抗原陽性病人同樣因扎針意外事件感染的危險性 55。此差異可能是因為在 C 型肝炎病毒感染的病人其血中循環的病毒數量較低之故，也因此降低了因少量血液污染而受到感染的危險性 56。

(六) 經由病人之間接觸的感染：在比利時所進行的多中心的研究發現，血液透析且血中抗 C 型肝炎病毒抗體由陰性轉陽性的病人中有 38% 從未接受輸血治療，亦沒有發現有其他導致 C 型肝炎病毒感染的危險因素存在 57。有意義的發現是這些轉陽性的病人有群集出現在和 Anti-HCV(+) 病人在同一治療區域治療的傾向。此外，在同一透析中心中那些鄰近於已感染者接受治療的病人也會有較高的機會發生血中抗體轉陽性的情形。其他的研究也發現 Anti-HCV(+) 的病人會

群集出現在同一透析中心的某一區域，且這些病人都未曾接受輸血治療 58。以上結果均顯示 C 型肝炎病毒可能可以經由病患之間的接觸而傳染。

(七) 因感染管制措施處理失當所導致 C 型肝炎病毒傳染的爆發：實施針對防止 B 型肝炎傳染所採取的衛生預防措施可以減少透析中心 C 型肝炎病毒的感染 59，因此可以預期嚴格的遵守感染管制措施可以防止此疾病的傳播 60。事實上，因未能遵守此一措施（如病人間共同使用注射肝素的針頭或是在進行透析治療時工作人員沒有因處理不同病人而更換手套等）而導致在透析中心感染的爆發已被報告 61。

控制血液透析病人 C 型肝炎病毒傳染的策略

一、減少不必要的輸血及加強血液製劑的篩檢

所有的腎臟科醫師都應同意因為廣泛使用紅血球生成素後使得輸血的需要減少，以及利用具有高敏感度的 ELISA 來對血液製劑進行病毒的篩檢等，都有助於減少 C 型肝炎病毒的傳播。

二、血清學及 PCR 的監測

在透析中心中，控制 C 型肝炎病毒傳播首要的困擾就是未能早期發現受到感染的新病例，因而導致無法及時避免院內感染的蔓延。而血清學的監測則提供了一個追蹤 C 型肝炎病毒的可靠工具，使其在發展及制定感染管制措施及減少院內感染上扮演了一個相當重要的地位 62。

因此我們建議如果設備允許，應該對所有新加入的透析病人進行血清學及 PCR 的篩檢；此外以 PCR 對所有接受透析治療的病患進行篩檢亦是值得考量的方向，但此措施可能需做更進一步的成本及效益分析。

三、隔離措施

這是較具爭議性的議題。有許多研究發現隔離治療，不管是對機器或是對已感染的病人採取隔離治療(不論是只將已受感染病患集中或是將其完全獨立於另一空間接受治療)，確實可以降低 C 型肝炎病毒傳播的危險性 63,64，而其理論則是建立在將 B 型肝炎的透析病患實施隔離措施後，可以有效防止感染傳播的基礎上。但相對的，亦有許多研究反對採用此方法 65,66，其理由可歸納如下。1.C 型肝炎病毒的傳染力不似 B 型肝炎病毒強，且患者血中的病毒數量又較低。而 C 型肝炎病毒在室溫中將會很快死亡 67。2.目前所採用的檢測方法為偵測 C 型肝炎病毒的非中和性抗體，此方法無法區別是過去發生的或是新近感染。雖然此問題可以利用 PCR 偵測 HCV RNA 來克服，但是此種檢測方式需要有特別的實驗室來進行檢查，並應注意偽陽性及偽陰性結果的產生。此外，有些受感染的病人其呈現的檢查結果為 HCV RNA(+), 但 Anti-HCV(-)。同時也必須考慮到在急性感染的病例空窗期的出現，此時抗體短則四星期，長則可能延遲至一年才會產生。3.雖然隔離或許可以保護那些未受感染的病人，但相對的卻可能使那些已受到一種 C 型肝炎病毒株感染的病人暴露在得到其他病毒株重複感染的危險下 68。而血液透析病患得到兩種以上病毒株感染的可能性亦已被證實 51。4.如果要將 B 型肝炎及 C 型肝炎的病人都考慮在內，則至少必須分成四個區域進行透析

治療。如此對於空間的使用，預算的負擔及人員的配置可能都將產生困擾。5. 此措施並不適用在急性透析的病人上。目前美國疾病管制中心 (CDC, Center for Disease Control, Atlanta, GA, USA) 並不建議必須針對 C 型肝炎病毒感染的病人使用更先進的機器，不禁止在此類病患做人工腎臟的重複使用，亦不建議採行隔離措施 59。但有研究發現 C 型肝炎病毒的發生率和盛行率之間有非常密切的關係存在 69。因此如果肝炎盛行率低，或許可以藉由實施嚴格的感染管制，而不需採用隔離措施即可達到降低透析病患 C 型肝炎病毒感染的發生率 70。然而在肝炎盛行率高的地區，如果只靠衛生及感染管制的策略來防止肝炎的傳播，或許仍有不足之處。本院透析中心的研究也發現，在實施隔離措施的前幾年，即使已強調院內感染的重要性且實施嚴格的衛生預防步驟，包括人工腎臟不重複使用等，但仍發現透析病患 C 型肝炎病毒感染的盛行率及發生率仍居高不下，也曾發生在同一時期內有數位透析病患同時感染 C 型肝炎病毒的情形，在經過病毒基因型分析後，發現這些受感染病患都呈現相同的病毒株 (HCV 2a)，此結果表示即使在此條件下，病毒仍可能經由院內感染而造成疾病的爆發。而實施隔離措施之後，在採取同樣的衛生及感染管制標準下，我們發現不論是只將未受感染者集中（但仍鄰近於已感染者），或是將未受感染者完全隔離治療，其 C 型肝炎病毒感染的發生率和實施隔離措施以前比較，都有明顯的下降；同時在每一區域之間，亦存在統計學上有意義的差異。在經過交叉分析排除其他可能影響發生率密度的因素（如年齡、性別、輸血量以及接受透析時間）後，仍顯示隔離與否是一個影響 C 型肝炎病毒傳播的獨立因素 71 因此我們建議，要儘可能將新近感染的病例及早偵測出來；同時，在透析中心空間及人員調度許可的情形下，將肝炎病患採取隔離治療，如此將可減少因感染管制措施處理失當而導致的 C 型肝炎病毒感染的爆發。

四、 感染管制措施的嚴格執行

由於目前透析病患的 C 型肝炎病毒的傳染是以院內感染為主，因此預防的策略也應著重在衛生及感染管制措施是否確實執行。然而在實際的臨床運用上，因為透析中心經常是相當忙碌且人員進出較為複雜的特殊病房，所以這些處理經常無法做到完美 72。一個最近的研究發現可在透析中心不同的環境表面或機器上發現到相當數量的血液存在的結果也就不足為奇 73。

在此要重申的是，不論是否施行隔離治療，這些衛生及感染管制措施都是最重要的步驟，應該加強宣導且嚴格遵守 74。除了一般如勤洗手、接觸到血液後要更換手套等基本步驟外，我們要更強調其他容易被忽略的細節。這其中包括了在接觸病患及機器時必須戴手套，病人間不可共用醫療器材，如血壓計的充氣袋、夾子及剪刀等；病人所使用的藥物必須在另一個特別的中心配製；病人間不可共用藥物以及確實清潔與消毒週遭環境及機器等。除了以上所提及在透析中心所應時時提高警覺並確實執行的措施外，我們也發現居家環境亦是傳播此疾病的途徑，並建議病患應儘量避免與患有 C 型肝炎的家人共用盥洗用具，以減少可能的感染機會 75。

五、 分子病毒學的檢測

臨床上，可以利用分子病毒學的方法來針對一旦 C 型肝炎病毒在透析中心爆發傳染時進行研究及處理。此方法有助於排除及確定院內感染的可能性，同時亦可確定是在感染管制的那個環節上出問題，並依此結果來制定必要的補救措施。

參考文獻

1. World Health Organization. Weekly epidemiological report 1997; 72: 65-72.
2. Chauveau P, Courouce AM, Lemarec N, et al. Antibodies to hepatitis C virus by second generation test in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1993; 41(suppl 1): 149-52.
3. Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L, et al. Serologic survey for control of hepatitis C in hemodialysis patients: third-generation assays and analysis of cost. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 298-303.
4. Huang CC. Dialysis therapy in Taiwan: 1995 national surveillance report. *J Nephrol ROC* 1995; 9: 71-83.
5. Barril G, Traver JA. Prevalence of hepatitis C virus in dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 6): 78-80.
6. Vandelli L, Medici G, Savazzi AM, et al. Behavior of antibody profile against hepatitis C virus in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1992; 61: 260-2.
7. Cendoroglo-Neto M, Draibe SA, Silva AE, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: Evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240-6.
8. Niu MT, Alter MJ, Kristensen C, et al. Outbreak of hemodialysis-associated non-A, non-B hepatitis and correlation with antibody for hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 345-52.
9. Pascual J, Teruel JL, Mateos M. Nosocomial transmission of hepatitis C virus (HCV) infection in a hemodialysis (HD) unit during two years of prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 386.
10. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-9.
11. Natov SN, Pereira BJG. Hepatitis C infection in patients on dialysis. *Semin Dial* 1994; 7: 360-8.
12. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
13. Courouce AM, Bouchardeau F, Chauveau P, et al. Hepatitis C (HCV) infection in hemodialysis patients: HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 234-9.
14. Alter HJ. Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis, in current perspectives

in hepatology. In: Seeff LB, Lewis JH, eds. Plenum Medical Books, New York; 1989: 83-97.

15. Pereira BJG, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
16. Wolf PL, Williams D, Coplion N, et al. Low aspartate transaminase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 1972; 18: 567-73.
17. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(suppl 4): 36-8.
18. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-73.
19. Walters BA, Augustine BA, Bander SJ. Testing for antibody to hepatitis C-risk factors, prevalence of patients positive and seroconversion to antibody positive status in Gambro Healthcare 1993-1999. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 309A.
20. Dussol B, Chicheportiche C, Cantaloube JF, et al. Detection of hepatitis C infection by polymerase chain reaction among hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1993; 22: 574-80.
21. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kid Dis* 1993; 22: 568-73.
22. Schlipkoter U, Roggendorf M, Ernst G, et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
23. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, et al. Antibody to hepatitis C virus increases with time on dialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 44-8.
24. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986; 153: 1149-51.
25. Selgas R, Martinez-Zapico R, Bajo MA, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies (HCV) in a dialysis population at one center. *Perit Dial Int* 1992; 12: 28-30.
26. Mitwalli A, Al-Mohaya S, Al Wakeel J, et al. Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 288-91.
27. Cantu P, Mangano S, Masini M, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in a dialysis unit. *Nephron* 1992; 61: 337-8.
28. Huang CC, Wu MS, Lin DY, et al. The prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 31-3.
29. Conway M, Catterall AP, Brown EA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1226-9.

30. Chean TM, Lok ASF, Cheng IKP. Hepatitis C infection among dialysis patients: A comparison between patients on maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 944-7.
31. Pascual J, Teruel JL, Mateos M, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus (HCV) infection in a hemodialysis (HD) unit during two years of prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 386.
32. McIntyre PG, McCruden EA, Dow BC, et al. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 291-5.
33. Alter M, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-5.
34. Stuyver L, Caeys H, Wyseur A, et al. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996; 49: 889-95.
35. Le Pogam S, Le Chapois D, Christen D, et al. Hepatitis C in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol*; 36: 3040-3.
36. Allander T, Medin C, Jacobson SH, et al. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: Molecular evidence for a spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994; 43: 415-9.
37. Pinto dos SJ, Loureiro A, Cenderoglo NM, et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-22.
38. Hubmann R, Zazgornik J, Gabriel C, et al. Hepatitis C virus-does it penetrate the hemodialysis membrane? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 541-2.
39. Valtuille R, Fernandez JL, Berridi J, et al. Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane. *Nephron* 1998; 80: 194-6.
40. Simon N, Courouge AM, Lemarrec N, et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994; 46: 504-11.
41. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, et al. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999; 58: 139-44.
42. Dussol B, Berthezene P, Brunet P, et al. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the southeast of France. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 477-8.
43. Vagelli G, Calabrese G, Guaschino R, et al. Effect of HCV + patients isolation on HCV infection incidence in a dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1070.
44. Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, et al. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre. *J Gen Virol* 1991; 72: 2021-4.
45. Adorati M, Botta GA, Pipan C, et al. Quantitative analysis of HCV RNA during

- dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 973.
- 46.Lindsay KL, El-Shahawy M, Milstein S. HCV RNA levels were lower during hemodialysis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 239A.
- 47.Massimo A, Corrado P, Giuseppe B, et al. Membrane compatibility and clearance of hepatitis C virus in chronic dialysis patients. *Nephron* 1999; 82: 358.
- 48.Caramelo S, Navas S, Alberola ML, et al. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 1994; 66: 470-3.
- 49.Loureiro A, Pinto Dos Santos J, Schmid CS, et al. Trends in incidence of hepatitis C (HCV) infection in hemodialysis (HD) units. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 547.
- 50.De Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in hemodialysis patients. *J Med Virol* 1996; 49: 296-302.
- 51.Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with-specific primers: Application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992; 73: 673-9.
- 52.Tokars J, Alter MJ, Favero MS, et al. National surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States. *ASAIO J* 1992; 40: 1020-31.
- 53.Alfurayh O, Sabee Al, Al Ahdal MN, et al. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 103-6.
- 54.Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
- 55.Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Factors influencing postexposure immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin. High deoxyribonucleic acid polymerase activity in the inocula of unsuccessful cases. *Gastroenterology* 1985; 88: 151-5.
- 56.Bradley DW. Hepatitis non-A, non-B viruses became identified as hepatitis C and E viruses. *Prog Med Virol* 1990; 37: 101-35.
- 57.Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele, de Strihou C, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *Kidney Int* 1993; 44: 1322-6.
- 58.Da Porto A, Adami A, Susanna F, et al. Hepatitis C virus in dialysis units: A multicentre study. *Nephron* 1992; 61: 309-10.
- 59.Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1989. *ASAIO Trans* 1991; 37: 97-109.
- 60.Garcia-Valdescasas J, Bernal MC, Cerezo S, et al. Strategies to reduce the transmission of HCV infection in hemodialysis (HD) units [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 347.

- 61.Okuda K, Hayashi H, Yokozeki KEA. Mode of nosocomial HCV infection among chronic hemodialysis patients and its prevention. *Hepatology* 1994; 19: 293.
- 62.Tokars J, Alter MJ, Favero MS, et al. National surveillance of hemodialysis associated disease in the United States, 1990. *ASAIO J* 1993; 39: 71-80.
- 63.Blumberg A, Zehuder C, Burckhardt JJ. Prevention of hepatitis C infection in hemodialysis units: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 230-3.
- 64.dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo NM, et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-22.
- 65.Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, et al. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28-31.
- 66.Gili P, Moretti M, Soffritti S, et al. Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 737-41.
- 67.Cuypers HTM, Bresters D, Winkel IN, et al. Storage conditions of blood samples and primer selection affect the yield of cDNA polymerase chain reaction products of hepatitis C virus. *J Clin Micro* 1992; 30: 3220-4.
- 68.Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135-40.
- 69.Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. The Collaborative Group: Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-10.
- 70.McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 304-9.
- 71.Yang CS, Chang HH, Chou CC, Peng SJ. Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *J Formosan Med Assoc.* 2003; 102: 79-85.
- 72.Arenas JMD, Sanchez-Paya J, Gonzales C, et al. Audit on the degree of application of universal precautions in a hemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1001-3.
- 73.Caramelo C, de Sequera P, Lopez MD, et al. Hand-Borne mechanisms of dissemination of hepatitis C virus in dialysis units: basis for new addenda to the present preventive strategies. *Clin Nephrol* 1999; 51: 59-60.
- 74.Pol S, Romeo R, Zins B, et al. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44: 1097-100.
- 75.Ho MS, Yang CS, Chen PJ, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2824-6.

Hepatitis C Virus Infection in Dialysis Patients and the Strategies of Infection Control

Hsu-Hung Chang, Chwei-shiun Yang, and Chia-Chi Chou

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan

Patients with end-stage renal diseases are at risk of acquiring hepatitis C virus (HCV) infection and chronic HCV infection is a common cause of morbidity and mortality in dialysis patients. The incidence and prevalence of HCV infection among dialysis patients are significantly higher than in general population although they are steadily declining over the last decade. Among lots of risk factors for HCV infection, there are more and more evidences have shown that nosocomial transmission is becoming the main cause of HCV infection in hemodialysis (HD) units. Outbreaks of HCV infection in HD unit have been reported in spite of emphasis on universal precautions and standard infection-control practices. In clinical, application of these measures is even more suboptimal. How to decrease or prevent HCV transmission in HD units is the crucial issue for clinical nephrologist. We review articles associated with HCV infection and dialysis patients and evaluate our eight-year database in statistics. We suggest that (1) reduces the number of blood transfusions, and the screening of blood products by increasingly sensitive anti-HCV ELISA tests, (2) close follow-up for serology and PCR, (3) isolation policy, (4) plot effective preventive strategies and concentrate on the application of infection control, and (5) take advantage of virology to proceed the further evaluation once outbreak develops. Our purposes try to reduce the HCV transmission among HD units and furthermore prevent the consequences of liver diseases in patients already infected. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 97-105)