

透析患者における鉄投与

—‘鉄の囲い込み’現象からみた問題点—

中西 健 名波正義

兵庫医科大学 内科学腎・透析科

key words : 静注鉄投与, 機能性鉄欠乏, 鉄の囲い込み, 炎症性サイトカイン, DIMES 症候群

要 旨

透析患者の腎性貧血の治療において、①造血が促進されることにより鉄が不足するが、消化管からの鉄の吸収は鉄の需要を満たすことができずに「機能性鉄欠乏」の状態となるため鉄剤の投与が必要となる、②静注鉄は肝脾に一旦取り込まれた後に造血に利用され、造血に利用されるまでは鉄は網内系・肝に貯蔵できるため、ほかの組織への鉄の蓄積は問題にならない、③貧血を改善させることは患者予後改善につながる、との考えの下にエリスロポエチン製剤とともに鉄剤の投与は安全でかつ有用であると考えられてきた。しかし実際には、①生体内に取り込まれた鉄を体外に排泄する機構がないこと、②細胞内での過剰な鉄は Fenton 反応を介して酸化ストレスを亢進させることにより細胞傷害を惹起すること、③多くの患者は慢性炎症状態にあり、TNF- α などのサイトカインや高CRP血症により、細胞からの鉄汲み出し蛋白の発現低下が起り、種々の細胞で‘鉄の囲い込み’現象が起ること、④最近の疫学的検討では、ヘモグロビン上昇が必ずしも予後改善に結びつかず、鉄の利用障害のある患者に問題があること、を念頭においておく必要がある。鉄剤を投与する場合には、経口投与を第一選択とし、経口投与が困難な場合に、①造血系以外への細胞での鉄蓄積を起こさない必要最小限の用量を、②傷害を起こさないような間隔をあけて投与する必要がある。

はじめに

透析医療にたずさわるものとして、透析患者において透析を受けること以外は健常者と同等の生活が営めるような生活の質を保証し、予後を改善することが最も重要な課題である。長期維持透析患者では、透析アミロイド症、二次性副甲状腺機能亢進症、腎性貧血などの合併症がみとめられるが、この中で腎性貧血はエリスロポエチン製剤の発売以後、比較的容易に解決できる合併症と考えられてきた。

腎性貧血の治療においては、エリスロポエチン製剤とともに造血系への鉄の供給が治療の両輪を担うことは疑いがない。鉄剤の使用に関しては、従来本邦では欧米諸国と比較してきわめて少ない用量が用いられてきた。しかし、2006年4月における診療報酬改定の中での「エリスロポエチン製剤の人工腎臓への包括評価」の影響を受け、より少ないエリスロポエチン製剤と同等の貧血改善効果を期待した鉄剤の使用が増加している。鉄剤は酸化ストレスを亢進させることにより傷害性を有することから、その使用に多大なる注意を要すると考えられる。われわれは、腎性貧血治療において鉄剤投与を行う場合に後述の「三つの思い込み」が治療のよりどころになっているとの考えをもっているが、その真偽に関して検証していく必要があると考えている。

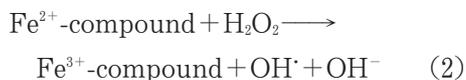
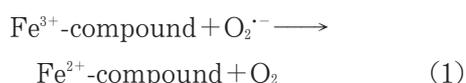
近年、鉄に関しては遺伝的ヘモクロマトーシスの原

因遺伝子が1996年にFederらにより解明されて以後¹⁾, 多くの鉄輸送蛋白・調節蛋白が解明されてきた²⁾. そのため, 鉄の動態と調節機構の解明についての研究が長足の進歩を遂げている. これらの最近の知見を踏まえ, 鉄投与の問題点, 特に静注鉄投与についての考え方を論じていきたい.

1 鉄の投与を考えていく上で必須の知識

1) 鉄の二面性

鉄は両刃の剣と考えられており, 生理学的には生命を維持していくために必須の金属であるが, 生化学的には生体内で最も強力な細胞障害性を有する活性酸素種 (hydroxyl radical) 産生に関与するため, 細胞内 (遊離) 鉄濃度が適切に調節されるように厳重に制御されている. すなわち, 生体の維持に必須な蛋白, 例えばヘモグロビンやミオグロビンなどの中では有益に働いているが, 遊離鉄として存在するとハーバーワイス (Haber-Weiss) 反応およびフェントン (Fenton) 反応



を介して, hydroxyl radical 産生を介した脂質・蛋白・核酸の酸化は連鎖反応を起こし, 次々と反応が進行し細胞障害に結びつくと考えられている³⁾.

2) 鉄の生理的排泄経路の欠如

鉄の代謝を考えて行く上で最も重要な点は, 一旦体内に負荷された鉄を生体外に除去する生理的なメカニズムが存在しないことである. 生体ではヘム鉄, 非ヘム鉄ともに消化管での吸収が調節されることにより鉄の平衡が保たれていることが報告されている. 十二指

腸での鉄吸収のメカニズムも近年解明されつつあるが, 食事中の鉄量, 体内総鉄量, および骨髄での造血刺激により消化管からの鉄の吸収量はある程度制御されていることが認められるが, その詳細なメカニズムの解明には至っていない²⁾. 近年肝由来の鉄調節ペプチドとしての hepcidin が重要な働きを担っていることが明らかになってきた⁴⁾. hepcidin の調節異常が起こってくるヘモクロマトーシスでは, 消化管からの鉄吸収が調節されずに鉄の蓄積が起こってくる (図1).

2 透析患者の鉄の動態

1) 血液透析患者の autopsy による研究

エリスロポエチン製剤が腎性貧血に対して使用可能になってから, 貧血の改善により鉄は不足することはあっても「過剰になるかも知れない」との考えはほとんど聞かれなくなっている. エリスロポエチン製剤が使用されていなかった時期の autopsy による検討ではあるが, 静注鉄剤投与の既往のある患者において, 透析期間とともに鉄は肝・脾に蓄積し, その鉄は骨髄へ動員されることはなく, 静注鉄の投与は肝・脾への鉄沈着の危険性をはらんでいるとの重大な報告がある⁵⁾. 「透析患者では肝・脾へは鉄が蓄積されやすいが, 骨髄へは動員されにくい」と考えてよいかもしれない.

2) 血液透析患者の鉄代謝

一多核白血球を用いた検討

われわれは, 透析患者の細胞レベルでの鉄代謝を検討するため, 維持透析を受けている患者の多核白血球 (PMNL) を検討したところ, 血清 ferritin 値が 100 ng/ml 以下の患者でも PMNL 内鉄含量が増加していることを見出した (図2). その原因として, 鉄取り込み蛋白である transferrin receptor (TfR) の発現亢進と鉄汲み出し蛋白である ferroportin 1 (FP 1) の発現低下を遺伝子・蛋白レベルともに認めている. すなわち透析患者の細胞では鉄輸送蛋白の発現調節異常による鉄の取り込み亢進と汲み出し低下が起こり細胞内に鉄が蓄積していた. その発現異常は, 腎機能低下に伴い血清濃度が上昇する TNF- α などのサイトカインの関与が考えられた. さらに, これらの鉄輸送蛋白が全身で発現していることを考慮すると, PMNL と同様に全身の細胞においても鉄輸送の異常が起こっている可能性が高いことが疑われた⁶⁾.

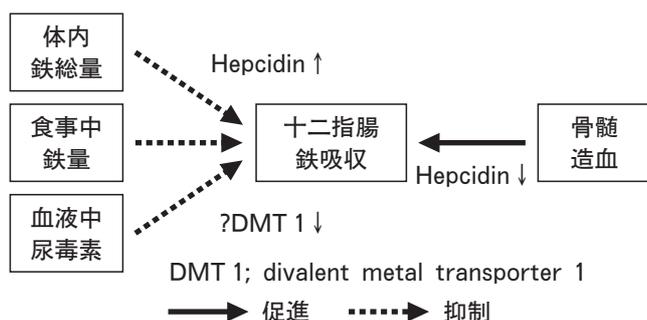


図1 消化管における鉄吸収の調節

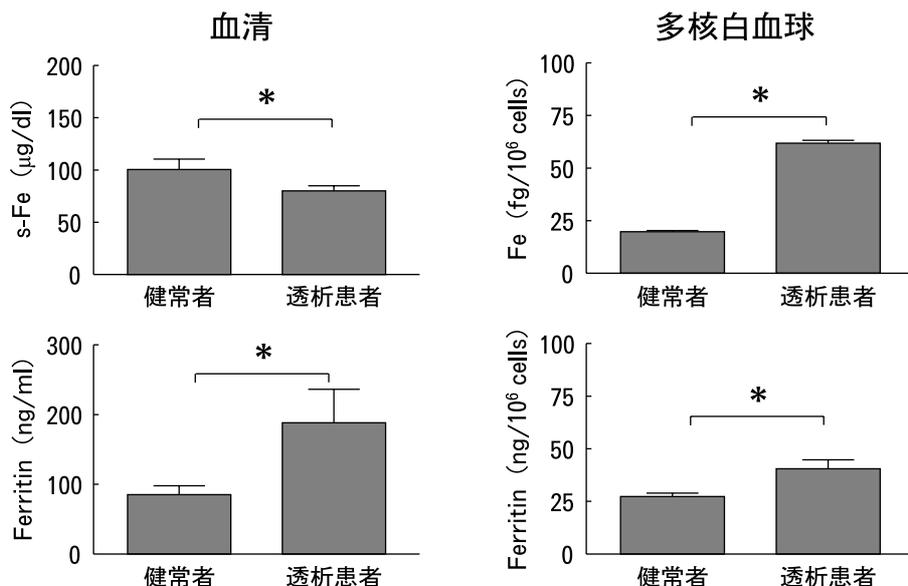


図2 血液透析患者における血清・多核白血球内鉄およびフェリチン (文献6より)

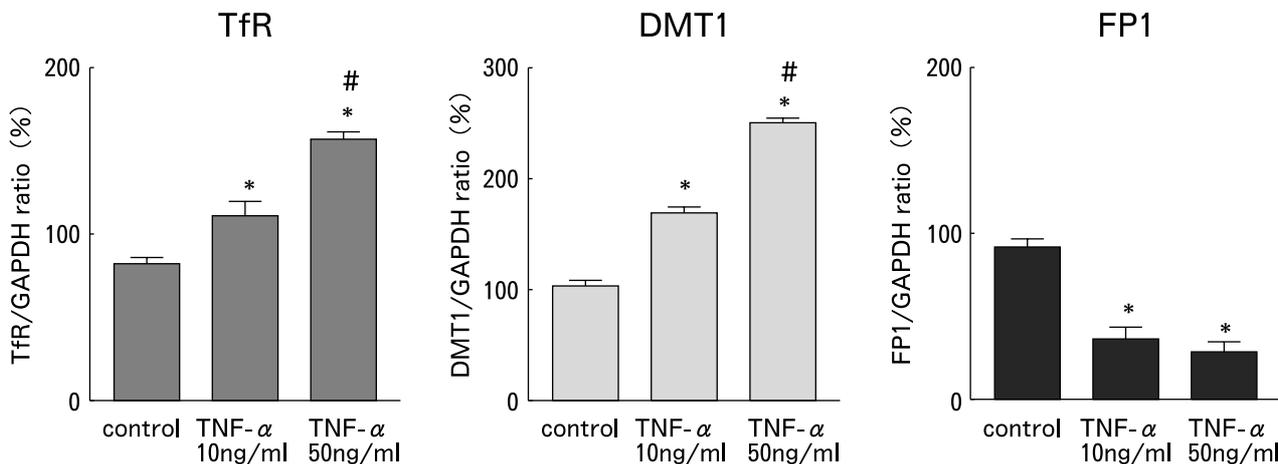


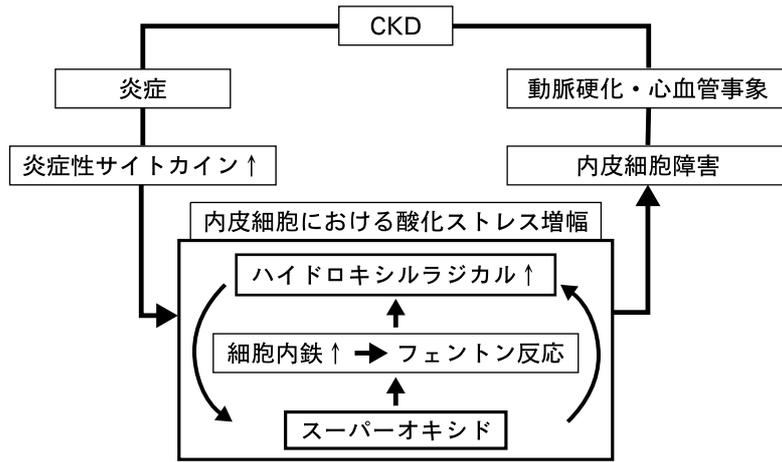
図3 ヒト臍帯静脈内皮細胞における TNF- α による鉄輸送蛋白発現変化
transferring receptor (TfR), divalent metal transporter 1 (DMT 1), ferroportin 1 (FP 1)
Mean \pm SEM, *, P<0.05 compared with control, #; P<0.05 compared with TNF- α 10 ng/ml.
(文献7より)

3) 内皮細胞におけるサイトカインによる鉄代謝異常の検討

サイトカインと鉄輸送の関係を検討するため、培養細胞系での炎症性サイトカインによる鉄輸送蛋白発現に対する影響を検討した。特に、透析患者の合併症として重要な動脈硬化の初期病変として内皮細胞障害が考えられていることから、内皮細胞でのサイトカインによる鉄代謝への影響を検討した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) においては、培養液中に TNF- α を添加することにより、濃度依存性に鉄取り込み蛋白である TfR および divalent metal transporter 1 (DMT 1) の発現亢進と、鉄汲み出し蛋白である FP

1 の発現低下を遺伝子・蛋白レベルともに認めた (図3)。すなわち、TNF- α により 2 価鉄および 3 価鉄の細胞内への取り込みが亢進し、これらの細胞外への汲み出しは抑制された。また、TNF- α と 2 価鉄および 3 価鉄の同時添加においてのみ hydroxyl radical の増加を認めた。培養液中に鉄が存在するだけでは hydroxyl radical の産生増加は起こらず、TNF- α による細胞内への鉄蓄積 (鉄の囲い込み) が hydroxyl radical 産生に必須であり、サイトカインと鉄の両者の存在が細胞障害に強く関与することを解明した⁷⁾。

われわれは CKD 患者では透析療法を開始する前から内皮機能障害が起こっていることを報告しており⁸⁾,



注：フェントン反応 $H_2O_2 + Fe(II) \rightarrow \cdot OH + Fe(III) + OH^-$

図4 慢性腎臓病から内皮機能障害・動脈硬化にいたる仮説

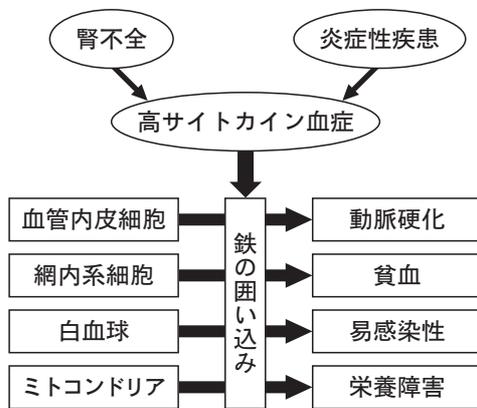


図5 ‘鉄の囲い込み’による DIMES 症候群

また腎機能低下に伴い血清サイトカイン濃度が上昇することが明らかにされている。これらのことから、CKDの進行とともに起こる心血管系合併症が増加するが、血清サイトカインレベル上昇による‘鉄の囲い込み’を介した心血管系合併症、特に動脈硬化病変の増加が有力な説であると考えている。CKDから炎症および高サイトカイン血症を介して内皮機能障害・動脈硬化にいたる仮説を図4に示す。

4) ‘鉄の囲い込み’と DIMES 症候群

以上にわれわれが示したように、CKD患者のような高サイトカイン血症を有する病態では、鉄は全身の細胞において‘鉄の囲い込み’を受けて傷害を起こしてくることになる。すなわち、炎症や感染では網内系だけでなく、多くの細胞での鉄取り込み亢進と鉄放出遮断（障害）が起こり細胞傷害性を発揮することになる。特に、多核白血球や血管内皮細胞で認められた現

象が全身で起こっていると想定すると、網内系細胞での‘鉄の囲い込み’は鉄利用障害・機能性鉄欠乏を引き起こし、白血球では易感染性、ミトコンドリアでのエネルギー産生異常にも繋がる可能性がある。われわれは「多くのCKDに関連する合併症は鉄の代謝異常により引き起こされる」との考えから DIMES (dysregulation of iron metabolism and energy synthesis) 症候群の概念を提唱している⁹⁾ (図5)。

3 透析患者への静注鉄剤投与の問題点

1) (静注)鉄剤投与についての三つの思い込み

表1に鉄剤投与を行う上でのよりどころとなっている「三つの思い込み」をあげる。すなわち、①鉄剤投与の大前提である鉄欠乏状態の評価、②静注鉄剤の投与後の動態、そして、③鉄剤を組み合わせた貧血治療が患者予後を改善させるかどうか、の3点である。以下、この3点について述べる。

2) 機能性鉄欠乏

鉄欠乏といっても一般に「絶対的鉄欠乏」「機能性鉄欠乏」「骨髄鉄欠乏」の三つの概念が存在する。「絶対的鉄欠乏」は出血などにより体内の鉄が欠乏している状態であり、血清フェリチン値 12 ng/ml 以下で診断される。

「機能性鉄欠乏」という用語はしばしば曖昧に使用されているが、鉄投与の根拠となっていることが多い。定義は、「生体での造血を維持するための鉄の需要が、利用可能な鉄量を超えている」ことである。唯一の診

表1 静注鉄剤を投与する上での三つの思い込み

1. 血液透析患者ではダイアライザー・回路内への残血により透析ごとに鉄が喪失される。エリスロポエチン治療中においては鉄が不足してしまい、多くの場合「機能性鉄欠乏」に陥っているので鉄剤の投与は必須である。経口では充足できないので静注鉄投与が必須である。
2. 静注鉄投与を行えば、網内系・肝臓に取り込まれ適宜鉄は transferrin に受け渡されて骨髄で利用される。鉄は網内系および肝細胞に存在すればほとんど傷害性はなく、肝脾以外にはほとんど存在しないので問題ない。
3. 透析患者の QOL および予後を改善するにはまず貧血を改善すればよい。そのために最大限エリスロポエチン製剤と鉄剤を使用すべきだ。

断法は、「鉄投与後に有意な造血が認められるか、または rHuEPO 使用量が減少する」ことであり、鑑別すべき病態は、「anemia of chronic disease (慢性疾患に伴う貧血) または anemia of inflammation (炎症に伴う貧血)」であり、このような病態に限り「骨髄鉄欠乏」であるとされてきた¹⁰⁾。「骨髄鉄欠乏」とは、骨髄穿刺を行って鉄染色を行った場合に、骨髄に鉄を認めない場合であり、造血に必要な鉄が十分に存在しないことを意味する。

一般に、鉄過剰のゴールドスタンダードは肝生検での鉄の沈着の証明であり、鉄欠乏のゴールドスタンダードは骨髄穿刺における鉄染色の欠如とされている。先述の血液透析患者の autopsy による検討と同様に、肝脾に鉄沈着が認められ、同時に血清フェリチンが高い患者でも、骨髄には鉄の存在を認められなかったと報告されている⁵⁾。このことは、われわれを惑わせることになるが、体内には十分な鉄が存在するにもかかわらず、造血には利用されていない状態となっていることを意味している。すなわち、「機能性鉄欠乏」と診断し、安心して鉄剤を投与してきた患者の少なくとも一部(われわれは大半と考えるが)は「慢性疾患に伴う貧血」を合併している可能性が高く、鉄が体内には存在するにもかかわらず造血に利用されていないことに注意しないとイケない。

この点については、先述の透析患者の鉄動態において、「鉄の囲い込み」とそれにとまなう DIMES 症候群の考えを再読していただきたい。慢性炎症状態・高サイトカイン血症を有する患者では肝脾には「鉄の囲い込み」により過剰に存在しているが、血清鉄が低下している状態では、新しい赤芽球系細胞が次々と産生されている骨髄には十分な鉄が供給されていないことが考えられる。

3) 静注鉄投与後の動態

一般に静脈注射された鉄は、細網内皮系に取り込まれて、徐々に放出され、transferrin (Tf) と結合して造血系へと運ばれていくと考えられてきた。しかし、実際には遊離鉄が存在し、直接血漿中の Tf と結合することが報告されており¹¹⁾、Tf と結合できなかった遊離鉄は傷害性を惹起することが想定される。また、鉄製剤により投与後の遊離鉄の存在比率は大きく異なることが報告されている¹²⁾。

また、なぜ「機能性鉄欠乏」ということが起こるのか、すなわち「鉄の囲い込み」の存在する状態でも静注鉄を投与すると造血が亢進されるか、という点を説明できる可能性のある研究がある。Beshara らによる静注鉄投与後 PET を用いた鉄動態研究によると、肝脾での取り込みは 30 分程度でピークを迎えるのに対し、骨髄への鉄の取り込みは時間依存性に 6~7 時間まで亢進していく。このことから、鉄の静注により造血が亢進するのは、投与後の造血系への直接的取り込みおよび肝脾を介した早期の間接的な取り込み促進によるのではないかと考えられる¹³⁾。

また、この研究では造血系への鉄の利用率も計算されており、多くの場合 10~14 日間までに 60~80% しか利用されないことも認められている。この期間を経過すると投与された鉄はほとんど造血には利用されず、残りはいずれかの細胞で「鉄の囲い込み」を受けていることになる。

4) 貧血の改善と患者の予後改善

貧血の改善が患者の予後改善に結びつくという点に関しては、2006 年 11 月に発表された CREATE 研究¹⁴⁾、CHOIR 研究¹⁵⁾そして 1998 年に発表された AMGEN sponsored normal hematocrit study (AMGEN study)¹⁶⁾ が答えとなるかもしれない。これらの研究

の中では、健常者レベルまでヘモグロビンを上昇させても心血管リスクの減少は認められず、むしろ増加させたとの報告が多い。この解釈の中で、多くの研究者はもともと心血管のリスクを有する患者でのヘモグロビン上昇が問題ではないかとの立場をとっているようである。しかし、AMGEN studyでは、明確に「正常ヘマトクリット群に割り当てられ死亡した患者群では静注鉄の投与量が多かった」ことが明記されている。また、正常ヘマトクリット群に割り当てられながら、目標値に達していない患者の死亡率が高いことにも注目したい。CREATE研究、CHOIR研究では、この点の検討が待たれるところである。

5) 「三つの思い込み」の誤り

以上から考えると、「静注鉄を投与する上での三つの思い込み」について誤りがあることに気づかれたことを期待する。すなわち、体内に存在する鉄は、必ずしも容易に造血に利用されるわけではないが、静注投与による鉄は造血に利用されやすい。しかし、炎症状態では必ずしもすべてが利用されるわけではない。またAMGEN studyからわかるように、十分なエリスロポエチン製剤と鉄剤を投与し造血を促進しようとしても、鉄が効率的に利用できない場合には、患者予後を悪化させる可能性があることを意味している。むやみに鉄剤投与を増加させて貧血の改善を図ることは、エリスロポエチン製剤の節約にはなるかもしれないが、危険性を有していることに警鐘を鳴らす必要がある。

4 透析患者への鉄剤投与

1) 鉄剤の投与経路

一旦生体内に投与された鉄を体内から除去する生理的なメカニズムは存在しないため、消化管を介した吸収の段階での調節を受ける経口投与が最も安全であると考えられる。ただし腎不全患者では透析治療の如何にかかわらず、消化管からの鉄の吸収は低下していると考えられ、また多くの患者は消化器系の問題を有しており、経口鉄剤の投与は困難な場合がある。そのような場合に限り経静脈的鉄投与が考慮されることになる。

2) 静注鉄剤の投与方法

静注鉄剤を投与する場合の問題点は、「経静脈的に投与された鉄すべてが必ずしも造血に有効に利用され

ていない」ことである。DIMES症候群のところでも述べたように、投与された鉄は、肝脾はもとより多くの細胞において「鉄の囲い込み」を受けており、造血に対して必要最小量を投与することが必要となってくる。

静注鉄剤投与の頻度に関しては、日本透析医学会ワーキンググループによる「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」では、鉄欠乏状態の要件が満たされた場合、透析毎に連続3カ月間投与または週1回投与を13週間続けることが提言されている¹⁷⁾。酸化アルブミンを指標にした検討では、KitamuraらがAm Soc Nephrol Meeting 2006において、連続13回投与した場合には、酸化ストレスの亢進が認められるのに対し、週1回を13週間続けた場合には、酸化アルブミンは次回の静注鉄を投与する時点にはほとんど増加が認められなかったと報告している。それゆえに週当たりの投与量（頻度）も考慮する必要がある。また、現在本邦で通常使用されている鉄剤の用量は40~50 mgであるが、これについても腎不全患者への使用に関しては検討の余地があると考えられる。

3) 前向き臨床試験の必要性

昨年改定されたThe Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) guidelineでは、鉄の指標として「透析患者では血清フェリチン>200 ng/mlかつTSAT>20%を目標にする。……また、血清フェリチンが500 ng/mlを超えた場合静注鉄をルーチンに使用することを推奨する根拠はない。その場合、静注鉄を実施する決定はエリスロポエチン製剤に対する反応性、Hb、TSATおよび患者の状態を判断のよりどころとする」と記載されている¹⁸⁾。また、後述の中に「最低フェリチン濃度を200 ng/mlにするのは効率よく貧血を改善させるには効果がある。しかし、前向き研究での安全であるとの明確な根拠はない。それゆえ患者ごとに十分検討のうえ投与のこと」との記載を見逃さないようにしないといけない。ただ、このガイドラインより高いフェリチン値を目指す研究者も散見されるが、それらは以下を論拠としている^{19~21)}。

① 基礎的検討で指摘された鉄による傷害を証明できた臨床的研究は皆無である。

② フェリチン1,000~2,500 ng/mlにもなるヘモクロマトーシスの患者でもほとんど有害事象を認

めない。

- ③ フェリチンは炎症で上昇するから鉄過剰の指標ではないので、より高いフェリチン値を目標にすべきだ。
- ④ 血清鉄の低い群のほうが予後が悪い。静注鉄を投与した群は予後が良い。
- ⑤ EPO 投与量の削減により、EPO による副作用（高血圧・内皮障害ほか）を軽減できる。EPO の費用に比して鉄の費用は安価で、医療費を削減できる。

どのような製剤の、どのような量を、どのような頻度で投与すれば‘鉄の囲い込み’を最小限に抑え患者予後を改善するのかは明らかではない。今後は、エリスロポエチン製剤を中心とした腎性貧血の改善と患者予後の研究だけでなく、鉄剤投与と患者予後を明らかにする前向き臨床試験が必要ではないかと提案したい。

おわりに

腎性貧血の治療を考える上で、エリスロポエチン製剤の使用とともに、造血に必須である鉄を骨髄に供給することが、治療の両輪をなすことは疑いもない。透析患者へ鉄を投与する場合に、①体内に過剰に取り込まれた鉄を適切に体外に排出する方法がないこと、②細胞内での過剰な鉄は Fenton 反応を介して酸化ストレスを亢進させることにより細胞傷害を惹起すること、③透析患者では細胞内に‘鉄の囲い込み’をうけやすいこと、を承知しておく必要がある。そのため、鉄剤を投与する上での基本は、経口であり、静注鉄投与については、フェリチンなどを指標に鉄の必要性を見極めたうえで最小限を緩徐に最短期間の投与が必要である。

本稿では‘囲い込み’をうけた鉄を解放して鉄の利用度を改善する方法には言及できなかったが、今後は‘鉄の囲い込み’を改善することが透析患者の合併症抑制という意味でも重要であると考えている。

文 献

- 1) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 13; 399-408, 1996.

- 2) Andrews NC: Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 341; 1986-1995, 1999.
- 3) Yuan XM, Li W: The iron hypothesis of atherosclerosis and its clinical impact. *Ann Med*, 35; 578-591, 2003.
- 4) Malyszko J, Mysliwiec M: Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*, 30; 15-30, 2007.
- 5) Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, et al.: Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*, 20; 652-655, 1982.
- 6) Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y, et al.: Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 40; 1030-1039, 2004.
- 7) Nanami M, Ookawara T, Otaki Y, et al.: Tumor necrosis factor-alpha-induced iron sequestration and oxidative stress in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25; 2495-2501, 2005.
- 8) Nakanishi T, Ishigami Y, Otaki Y, et al.: Impairment of vascular responses to reactive hyperemia and nitric oxide in chronic renal failure. *Nephron*, 92; 529-535, 2002.
- 9) 中西 健: 透析患者における‘鉄の囲い込み’異常 (DIMES 症候群)—MIA 症候群は DIMES 症候群で起こるか—。日透医誌, 19; 498-504, 2004.
- 10) Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al.: Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1803-1810, 2005.
- 11) Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, et al.: Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1827-1834, 2000.
- 12) Esposito BP, Breuer W, Slotki I, et al.: Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients. *Eur J Clin Invest*, 32; 42-49, 2002.
- 13) Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al.: Pharmacokinetics and red cell utilization of iron (III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography. *Br J Haematol*, 104; 296-302, 1999.
- 14) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*, 355; 2071-2084, 2006.
- 15) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.: Correction of

- anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 355; 2085-2098, 2006.
- 16) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, 339; 584-590, 1998.
- 17) 日本透析医学会エリスロポエチンワーキング・グループ: 2004年版日本透析医学会「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」, 透析会誌, 37; 1737-1763, 2004.
- 18) NKF-KDOQI: CPG and CPR 3.2. Using Iron Agents. *Am J Kidney Dis*, 47; S 58-S 70, 2006.
- 19) Coyne D: Iron indices: what do they really mean? *Kidney Int*, 101(Suppl.); S 4-S 8, 2006.
- 20) Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, et al.: The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 9-18, 2006.
- 21) Wish JB: Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; S 4-S 8, 2006.