

# 血液透析患者の血中総アスコルビン酸濃度およびアスコルビン酸代謝産物の検討

平野浩子\*\*\* 刀禰佳典\* 大谷晴久 大矢昌樹  
木村圭吾 雑賀保至\*\* 藤井良一 宗 正敏\*  
一ノ瀬正和 湯川 進

Levels of serum ascorbate and its metabolites in hemodialysis patients

Hiroko HIRANO\*\*\*, Yoshinori TONE\*, Haruhisa OTANI, Masaki OYA, Keigo KIMURA,  
Yasushi SAIKA\*\*, Ryoichi FUJII, Masatoshi MUNE\*, Masakazu ICHINOSE, and Susumu YUKAWA

\*Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama,

\*\*Department of Internal Medicine, Fujii Hospital, Osaka, Japan

The status of ascorbic acid (AA) in dialysis patients is the subject of debate. Some reports have found AA to be deficient in dialysis patients, while others have found that AA is not deficient. In an attempt to confirm AA serum concentrations in dialysis patients, we analyzed the concentrations of AA as well as its metabolites using the specific determination of AA with chemical derivatization and the HPLC method.

We studied 131 patients under maintenance hemodialysis therapy (HD), 23 patients with chronic renal failure (CRF) and 48 healthy controls (C). Serum concentrations of AA and the AA metabolites dehydroascorbic acid (DHA) and 2, 3-diketogulonate (DKG) were measured by HPLC. Nine HD patients were taking AA supplements. Seventy-six (62.3%) of the 122 HD patients not taking AA supplements exhibited deficient levels of AA ( $< 20 \mu\text{M}$ ), while 13 (56.5%) of the 23 CRF patients and 9 (18.8%) of the 48 C showed deficient levels of AA. Analysis of AA metabolites in the normal-range AA ( $20 \sim 80 \mu\text{M}$ ) group revealed that the DHA/AA ratio in HD patients was significantly higher than in C ( $3.3 \pm 2.6\%$  and  $1.2 \pm 2.2\%$ , respectively). The DKG/AA ratio in HD patients was higher than in CRF patients ( $3.6 \pm 5.2\%$  vs.  $0.9 \pm 1.9\%$ ), whereas DKG was not detected in C. When compared to serum levels before the start of dialysis, serum AA, DHA and DKG concentrations at the end of the dialysis session decreased by an average of 74.2, 84.0 and 78.8% respectively.

In HD patients, serum levels of thiobarbituric reactive substances (TBARS) were significantly lower in the higher AA ( $> 80 \mu\text{M}$ ) group than in the deficient and normal-range AA groups. In 12 AA-deficient patients, after 1 month of taking AA supplements (200 mg/day), serum AA levels rose to  $79.9 \mu\text{M}$ , while serum TBARS level declined when compared with levels before supplementation.

In conclusion, the frequency of AA deficiency in dialysis patients is extremely high. AA deficiency in HD patients may result in high TBARS levels, which reflect increased oxidative stress. Adequate AA supplementation should therefore be considered in such patients.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 426-433.

**Key words** : hemodialysis, ascorbic acid, oxidative stress, dehydroascorbic acid, 2, 3-diketogulonate

## 緒 言

ビタミンC (VC) はコラーゲンの生成と維持、メラニン

色素の合成の抑制、カルニチンの生合成、抗酸化作用など、さまざまな生理作用を有するビタミンである。VCはヒトの体内では合成されず、食物などより摂取することが

必要なビタミンとして知られている。水溶性ビタミンである VC は血液透析により除去され、血液透析患者では VC 欠乏がみられると考えられていた。しかし、血液透析患者の血中 VC 濃度については、低下しているとする報告とは逆に低下はみられないとする報告があり、一定の確立した見解に至っていない。すなわち、1970年代には透析患者の VC 濃度は低下している<sup>1-4)</sup>とされていたが、1980年代後半になり、透析患者の VC 濃度は低下していないとする報告<sup>5-7)</sup>がみられるようになり、同時に VC 補給によりシュウ酸が上昇するとの報告<sup>7)</sup>があり、この頃より、本邦では VC の補給はあまり行われなくなったのが現状である。しかし、1990年代後半になり、透析患者の VC 濃度はやはり低下しているとの海外での報告<sup>8-10)</sup>が多くみられるようになってきている。そこで、本邦の透析患者の血中 VC 濃度を明らかにするために、特異的な化学的誘導体化併用 HPLC 法<sup>11)</sup>を用いて、血中総アスコルビン酸(AA)濃度およびアスコルビン酸(ASC)代謝産物である dehydroascorbic acid(DHA)、2,3-diketogulonate(DKG)を併せて測定し、慢性腎不全時における VC および関連代謝産物動態や、血中の酸化関連物質との関連について検討した。また、シュウ酸との関連で懸念される血管の石灰化についても大動脈の石灰化を指標として検討した。

## 対 象

- 1) 当院通院中の維持血液透析患者(HD)131例(男性55例,女性76例,年齢 $61.9 \pm 11.3$ 歳,糖尿病患者36例,このうち9例が VC 600~1,200 mg/日を服用中)
- 2) 当院通院中の保存期腎不全患者(CRF)23例(男性10例,女性13例,年齢 $66.0 \pm 12.0$ 歳,糖尿病患者4例,全例 VC は非服用)

- 3) 健常対照者(C)48例(男性16例,女性32例,年齢 $55.6 \pm 19.1$ 歳,全例 VC は非服用)

それぞれの患者背景を Table 1 に示す。また、検討に際し対象患者には文書にて同意を得た。

## 方 法

### 1. AA および ASC 代謝産物の測定

測定方法は Kishida らの方法<sup>11)</sup>に従って測定した。VC である AA (総アスコルビン酸)には還元型アスコルビン酸(ASC)だけではなく、ASC が酸化された dehydroascorbic acid(DHA)、DHA がさらに加水分解された 2,3-diketogulonate(DKG)が含まれる。DHA および DKG は dinitrophenylhydrazine(DNPH)と反応し、2,4-dinitrophenylhydrazone(osazone)となる。この特性を用いた化学的誘導体化併用 HPLC 法で AA (ASC+DHA+DKG)、DHA+DKG および DKG 濃度を osazone として測定し、得られた値より ASC および DHA 濃度を算出した(Fig. 1)。osazone は  $1.0 \mu\text{M}$  以上の濃度で検出が可能であった。

採血は、HD 患者については透析前に行い、そのうち11例については透析後も測定し、透析前後における変化についても検討した。また VC は代謝されやすいため、遮光試験管を用い、採血後速やかに血清分離し $-80^\circ\text{C}$ で凍結保存した。測定は採血後21日以内に duplicate で行った。

### 2. 血中酸化関連物質の測定

糖尿病を合併していない HD 患者のうち測定しえた70例において、過酸化脂質(thiobarbituric reactive substances: TBARS)、AGE である carboxymethyllysine (CML)(EIA 法)、8-*epi* prostaglandin  $F_{2\alpha}$ (8-Isoprostane)(EIA 法)を AA の測定と同じサンプルで測定した。

Table 1. Clinical profiles of the patients

	Healthy control (C)	Chronic renal failure (CRF)	Hemodialysis (HD)
Number of patients	48	23	131
Sex (male/female)	16/32	10/13	55/76
Age (years)	$55.6 \pm 19.1$	$66.0 \pm 12.0$	$61.9 \pm 11.3$
Duration of hemodialysis (months)			$107.9 \pm 79.9$
Complication of diabetes mellitus (n)	0	4	36
Supplementation of vitamin C (n)	0	0	9*
Serum creatinine (mg/dl)	$0.6 \pm 0.2$	$4.3 \pm 1.6$	$10.4 \pm 3.0$
Hematocrit (%)	$39.2 \pm 5.2$	$28.9 \pm 4.6$	$32.0 \pm 2.9$
Serum albumin (g/dl)	$4.3 \pm 0.3$	$3.9 \pm 0.4$	$4.0 \pm 0.3$

\* Supplementation of vitamin C 600~1,200 mg/day

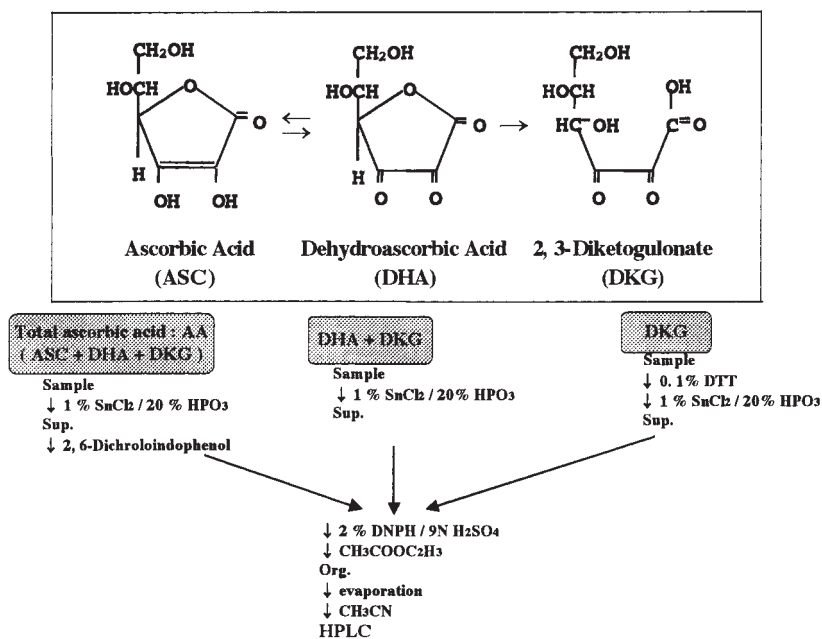


Fig. 1. Metabolites and measurements of ascorbic acid

### 3. 動脈の石灰化の程度の評価

AAの濃度の上昇により血中シュウ酸濃度が上昇すると報告があり、シュウ酸カルシウムの沈着により動脈の石灰化を促進していないかを検討するために、AA濃度と動脈の石灰化との関連性を検討した。動脈の石灰化の指標として、大動脈石灰化面積指数(aortic calcification area index=ACAI)をKimuraらの方法<sup>12)</sup>を用いて測定した。

### 4. AA低値群に対するVC補給の影響

AA低値の糖尿病を合併していないHD患者12例にVC 200 mg/日を経口投与し、投与開始前、投与開始1ヵ月後の血中AA濃度、過酸化脂質、CMLおよび8-Iso-prostaneの変動を観察した。

### 5. 統計学的処理

3群の比較検討は、統計ソフトStatView-J 5.0の分散分析を用いた。有意差が認められた場合、さらにFisherのPLSDで各群について検討した。また、2群間の検討はMann-WhitneyのU検定を用いた。以上の各検定において有意差の有無は $p < 0.05$ をもって判定した。

## 結 果

### 1. AAおよびASC代謝産物の血中濃度

#### 1) AA濃度

AA濃度は $20 \mu\text{M}$ 未満では欠乏症状がみられるとされていることから、 $0 \sim 20 \mu\text{M}$ を低値群とした。健常人では

AAが尿中より排泄され、AAの血中濃度は約 $80 \mu\text{M}$ より上昇しにくいことから、 $80 \mu\text{M}$ 以上を高値群とし、残りの $20 \sim 80 \mu\text{M}$ を正常群とした。

C群のAA濃度は、低値群が9例(18.8%)、正常群が39例(81.2%)、高値群が0例(0%)であった(Fig. 2(a))。

HD群で、VCを服用していない122例のうち、低値群が76例(62.3%) (うち $10 \mu\text{M}$ 未満の顕性欠乏群が51例(41.8%)、 $10 \sim 20 \mu\text{M}$ の潜在的欠乏群が25例(20.5%))、正常群が27例(22.1%)、高値群が19例(15.6%)であった(Fig. 2(b))。なお、VCを内服していない122例中29例がビタミンE(VE)を服用していたが、VEを服用していない群と比べ、AA濃度に差はみられなかった。また、VCを服用していない症例のうち16.4%の症例が喫煙していたが、喫煙していない群と比べ、AA濃度に差はみられなかった。

また、VC 600~1,200 mg/日を内服しているHD群のAA濃度はすべて高値を示しており、 $424.5 \pm 163.8 \mu\text{M}$ であった。

CRF群のAA濃度は、低値群が13例(56.5%)、正常群が8例(34.8%)、 $80 \mu\text{M}$ 以上の高値群が2例(8.7%)でHD患者と類似のパターンであった(Fig. 2(c))。

#### 2) AAとDHA, DKG濃度

血中AA濃度とASC代謝産物であるDHA, DKG濃度についてTable 2, 3に示した。C群ではDKGは全く検出されず、DHAはAA正常群でのみ $0.6 \pm 1.1 \mu\text{M}$ (AAの

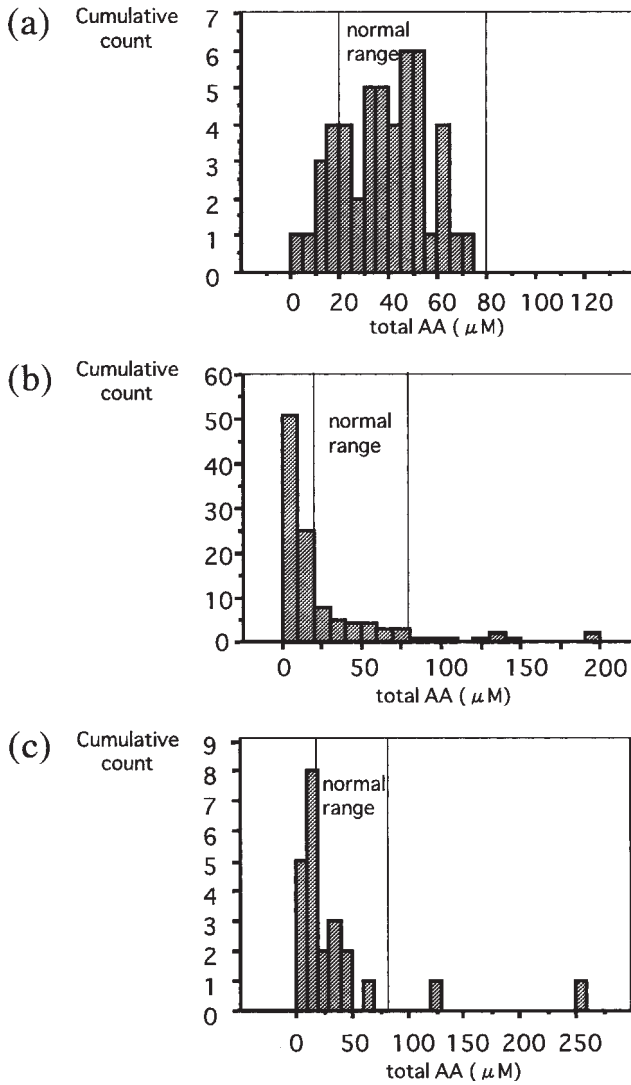


Fig. 2. Distribution of serum total ascorbic acid concentrations in the healthy controls(a), hemodialysis patients(b) and chronic renal failure patients(c)

1.2±2.2%)検出された。

HD群において、AA正常群ではDHAは1.6±1.2μM(AAの3.3±2.6%)であり、C群と比較すると、HD群で有意に高値であった(p<0.0005)。一方、DKGについてはAA低値群でDKGは0.03±0.2μM(AAの0.2±1.6%)、AA正常群では2.2±3.3μM(AAの3.6±5.2%)、AA高値群では35.0±27.2μM(AAの10.1±5.3%)であった。AA高値群ではDKGも高濃度を示す症例が高頻度にみられた。

CRF群では、DHAはAA正常群で1.4±1.5μM(AAの3.6±4.4%)であり、DKGについてはAA正常群で0.5±1.1μM(AAの0.9±1.9%)、AA高値群では6.0±2.2μM(AAの3.3±0.4%)であった。AA低値群ではDHA、DKGはともに検出されなかった。

3) 透析前後のAAおよびASC代謝産物の変動

透析前後でのAAおよびASC代謝産物の変動を11例において測定した。そのうち5例がVCを内服していたが、AA、DHAおよびDKGの透析前後の変化率はそれぞれ74.2%、84.0%および78.8%でいずれも透析後に著明な低下が認められた(Fig. 3)。

2. AA濃度と酸化関連物質との関係

それぞれ測定した酸化関連物質濃度を、AA濃度により群別化して比較した(Fig. 4)。

過酸化脂質濃度は、AA濃度の高値群でAA低値群、正常群と比較して有意に低下していた。血中CML、8-Isoprostane濃度は各群に差はみられなかった。なお、各群間に年齢、透析歴の有意差はみられなかった。

3. AA濃度と動脈石灰化の指標

AA濃度を群別化しACAIとの関連性を検討したが、有意な関連性は認められず、AA高値での動脈の石灰化の促進は明らかではなかった(Fig. 5)。

Table 2. Serum DHA concentrations in each group according to total ascorbic acid levels

Concentration of AA	Healthy control (C)		Chronic renal failure(CRF)		Hemodialysis (HD)	
	n	mean±SD	n	mean±SD	n	mean±SD
Deficient range (AA<20μM)	9	<1.0μM	13	<1.0μM	76	0.1±0.3μM (0.6±2.4%)
Normal range (AA:20~80μM)	39	0.6±1.1μM (1.2±2.2%)	8	1.4±1.5μM (3.6±4.4%)	27	1.6±1.2μM (3.3±2.6%*)
Higher range (AA>80μM)	0		2	1.1±2.5μM (0.3±1.2%)	28	5.3±6.0μM (1.7±1.9%)

( ) shows the percentage of DHA against AA (DHA: dehydroascorbic acid, AA: total ascorbic acid).

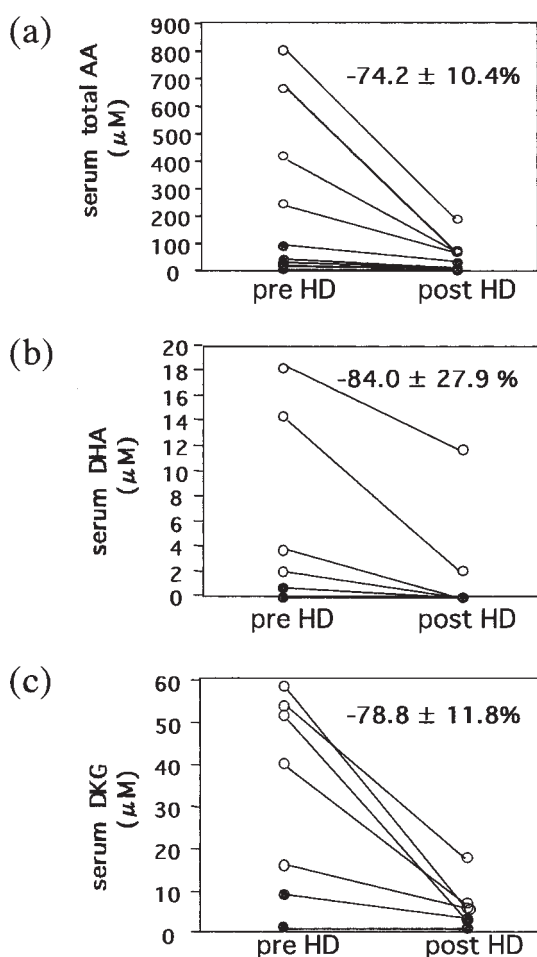
\* Significantly higher than the healthy control group with normal AA range(p<0.0005)



**Table 3. Serum DKG concentrations in each group according to the total ascorbic acid levels**

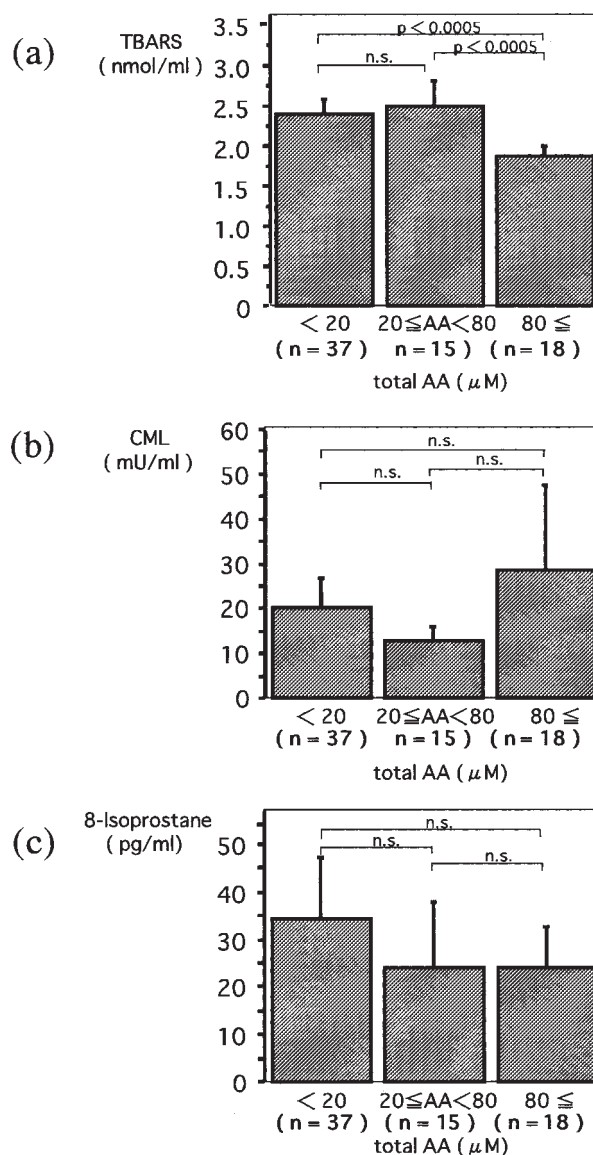
Concentration of AA	Healthy control (C)		Chronic renal failure (CRF)		Hemodialysis (HD)	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD
Deficient range (AA < 20 $\mu$ M)	9	< 1.0 $\mu$ M	13	< 1.0 $\mu$ M	76	0.03 $\pm$ 0.2 $\mu$ M (0.2 $\pm$ 1.6 %)
Normal range (AA : 20~80 $\mu$ M)	39	< 1.0 $\mu$ M	8	0.5 $\pm$ 1.1 $\mu$ M (0.9 $\pm$ 1.9 %)	27	2.2 $\pm$ 3.3 $\mu$ M (3.6 $\pm$ 5.2 %)
Higher range (AA > 80 $\mu$ M)	0		2	6.0 $\pm$ 2.2 $\mu$ M (3.3 $\pm$ 0.4 %)	28	35.0 $\pm$ 27.2 $\mu$ M (10.1 $\pm$ 5.3 %)

( ) shows the percentage of DKG against AA (DKG : 2, 3-diketogulonate).



**Fig. 3. Changes of concentrations of serum total ascorbic acid (a), serum DHA (b) and serum DKG (c) after hemodialysis treatment**

Open dots represent data from patients taking supplementation of VC and closed dots represent data from patients not taking supplementation of VC.



**Fig. 4. Relevance of serum total ascorbic acid and TBARS (a), CML (b) and 8-Isoprostane (c)**

TBARS : thiobarbituric reactive substances, CML : carboxymethyllysine, 8-Isoprostane : *epi* prostaglandine  $F_{2\alpha}$

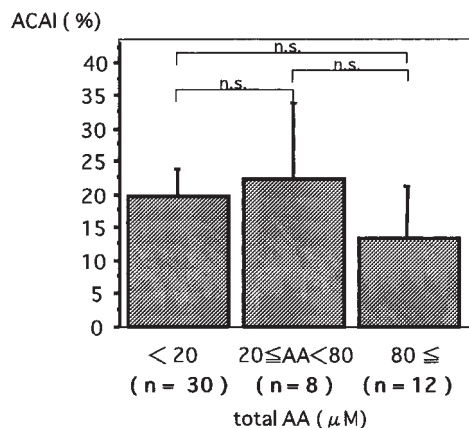


Fig. 5. Relevance of serum total ascorbic acid and ACAI

ACAI : aortic calcification area index

#### 4. VC 経口投与による AA および酸化関連物質の変動

VC 200 mg/日を投与すると, AA 濃度は投与前  $8.8 \pm 7.8 \mu\text{M}$  から投与 1 カ月後  $79.9 \pm 22.6 \mu\text{M}$  へと著明な増加が認められた (Fig. 6(a)). DHA 濃度は VC 投与後  $1.9 \pm 2.1 \mu\text{M}$  (AA の  $2.6 \pm 3.3\%$ ), DKG 濃度は VC 投与後  $1.8 \pm 1.5 \mu\text{M}$  (AA の  $2.1 \pm 1.7\%$ ) であった。

また, 酸化関連物質の変動では, 過酸化脂質は VC 投与後有意に低下したが (Fig. 6(b)), CML, 8-Isoprostane は変化を示さなかった (Fig. 6(c), (d)).

### 考 察

今回のわれわれの検討では, HD 群で AA 低値の症例が高頻度に見られた。この理由としては, カリウム制限食による VC の摂取不足や, 結果に示したように分子量の小さい VC が透析で除去されることが考えられる。また, HD 患者の血中 AA 濃度は低下していないとするこれまでの報告との違いの理由の一つに測定法の違いが考えられる。例えば, conventional 2, 4-dinitrophenylhydrazine method では, われわれの用いた HPLC 法に比べ, AA 濃度は約 3 倍の値が示されると報告されている<sup>11)</sup>。

AA 濃度は  $20 \mu\text{M}$  未満では欠乏症状がみられるとされており, 健常人では約  $80 \mu\text{M}$  以上に血中濃度がなりにくいことから,  $20 \sim 80 \mu\text{M}$  を正常群としたが,  $20 \mu\text{M}$  未満の VC 欠乏は, 特に  $0 \sim 10 \mu\text{M}$  は顕性欠乏,  $10 \sim 20 \mu\text{M}$  は潜在的欠乏とされている<sup>13)</sup>。顕性欠乏では欠乏症状として壊血病がみられるとされており, 潜在的欠乏では易疲労, 倦怠感などの不定愁訴がみられるとされている。今回, AA 濃度が低値の症例で明らかな壊血病症状はみられ

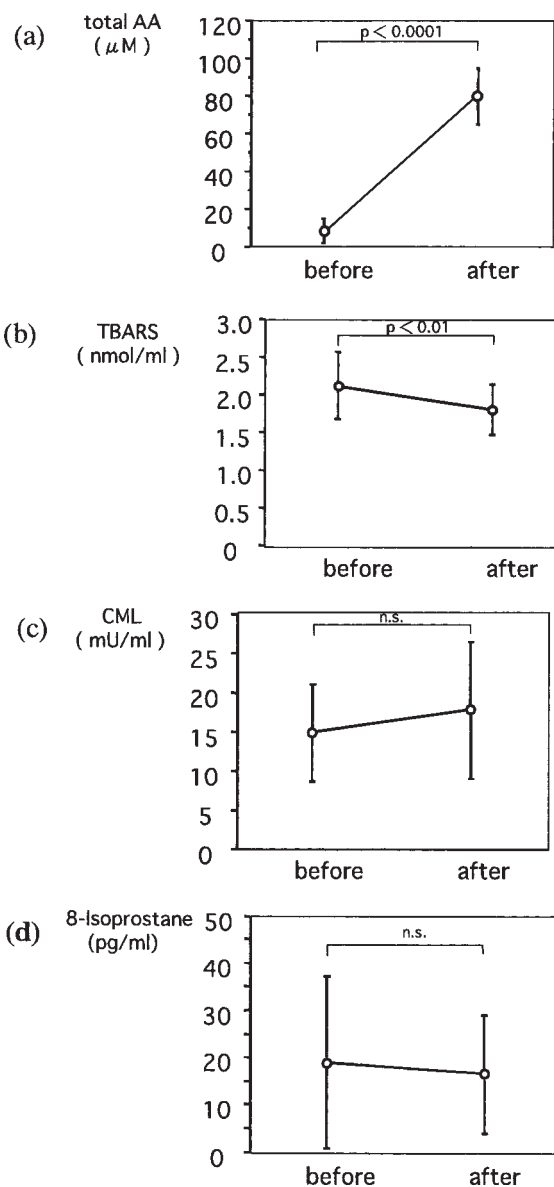


Fig. 6. Concentrations of serum total ascorbic acid (a), TBARS (b), CML (c) and 8-Isoprostane (d) before and after taking supplementation of vitamin C

なかったが, 透析患者によくみられる易疲労, 倦怠感, 易感染性, 皮膚の色素沈着, 血管の脆弱性などに関連している可能性も考えられる。また, VC はコラーゲンの生成と維持, メラニン色素の合成の抑制, 生体異物の解毒, 酸化作用, 発癌物質であるニトロソアミンの生成を抑制, 副腎皮質ホルモンやカテコールアミンの生成と維持, カルニチンの生合成などさまざまな重要な生理作用を有し, AA 濃度が異常低値である欠乏症例については, VC の補給が必要であると考えられる。

一方, HD 群において VC を内服している患者と内服し

ていない患者の一部(15.6%)ではAA濃度が高値であった。健常人ではVCを大量投与してもVCが尿中より排泄されるため、血中AA濃度は約80 $\mu$ M以上にはなりにくいと報告されている<sup>14)</sup>のに対し、HD患者でVC摂取量が多い場合、VCの尿中排泄がないために、血中濃度が著明に高値となっていると考えられる。

HD患者におけるASCの代謝産物であるDHA、DKG濃度についてはこれまであまり報告されていない。DKGの生理的意義は明らかではないが、今回の測定では、C群で検出されなかったDKGがCRF群、HD群で検出され、健常人では尿中に排泄されるとされるDKGが血中に貯留していると考えられた。また、CRF群に比べHD群でAAに対するDKGの割合は高い傾向にあり、腎機能を反映していると考えられる。

HD群でDHAのAAに対する割合をC群と比較すると、HD群で有意に高値であった( $p < 0.0005$ )。生体におけるDHAの病態生理学的意義は不明な点が多いが、眼科領域では、白内障との関係がいわれている。今回測定した血中のDHAに関してはほとんどわかっていないが、DHAはASCが酸化されてできる物質であることから、腎不全状態で酸化ストレスが亢進していることが原因となっている可能性が考えられる。

透析患者の過酸化脂質濃度が健常人に比べて高値であることはこれまで報告されている<sup>15-17)</sup>。今回の検討では、過酸化脂質濃度はAA高値群でAA低値群、正常群に比較して有意に低下していた。これはVCの抗酸化作用によると考えられる。

ASCは酸化されDHAに変化し、さらに加水分解を受けDKGとなり、さらに代謝されるとシュウ酸となる。シュウ酸は健常人では尿中より排泄されるが透析患者では排泄されないため、健常人に比べ血中濃度は上昇していると報告されている。また、特に血中AA濃度が高値であると血中シュウ酸濃度も高値を示しているとの報告<sup>7,18,19)</sup>があり、シュウ酸カルシウム上昇による動脈の石灰化の促進、すなわち続発性オキサロシスを懸念し、AA濃度とACAIとの関連性を検討したが、有意な関連性は認められず、AA高値での動脈の石灰化は明らかではなかった。一方、AA濃度とシュウ酸濃度の関連性はないとする報告もみられる。AA濃度とシュウ酸濃度に関連性があるとする報告ではVCの内服量が0.5~1.0g/日と多く、AA濃度が基準値よりも高値であるものが多い。今回検討したACAIではAA濃度との有意な関連性はみられなかったが、シュウ酸の前駆物質であるDKGがHD群で今回検出さ

れ、AA濃度が高値であるほど相対的にDKG濃度も高値となっており、AA濃度が基準値を上回らないように注意する必要があると思われる。

それではVCをどの程度補給すればよいかということに関して、血中AA濃度が低値であったHD患者において検討した。厚生労働省が示す健常人についての栄養所要基準はVC100mg/日とされており、喫煙者では200mg/日が必要ともいわれている。HD患者では、食事のカリウム制限が必要であり、実際に当院で調理している透析食に含まれるVC含有量を計算したところ約50mg/日であった。このようにVCを食事より摂取しづらく、また透析でVCが除去されること、透析患者では酸化ストレスが亢進状態にあることを考慮し、VCの投与量は200mg/日の経口投与とした。VC200mg/日を1カ月間投与すると、AA濃度は正常上限へと著明な増加が認められ、過酸化脂質はVC投与後有意に低下し、VC投与が有益と考えられた。しかし、同量のVC投与を続行した場合、血中濃度がさらに上昇し、基準範囲以上となる可能性も考えられ、今後さらに検討する必要があると考える。

## 結 語

慢性腎不全患者の血中AA濃度を化学的誘導体化併用HPLC法で測定したところ、VC欠乏が高頻度に認められ、健常対照者に比べAAに対するDHAの割合が上昇し、健常人では検出されないDKGが認められた。また、AA低値群にVC投与することにより過酸化脂質が低下した。以上より、慢性腎不全患者にはVC補給が必要であると考えられるが、投与量についてはさらに慎重な検討が必要であろう。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、アスコルビン酸の測定についてご指導いただいた奈良女子大学生生活環境学部 小城勝相教授、和歌山県立医科大学分子医学研究部 奥野悦生助教授に深謝いたします。

## 文 献

1. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic acid depletion during hemodialysis. *JAMA* 1972; 220: 1697-1699.
2. Ponka A, Kuhlback B. Serum ascorbic acid in patients undergoing chronic hemodialysis. *Acta Med Scand* 1983; 213: 305-307.
3. DeBari VA, Frank O, Baker H, Needle MA. Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes, and plasma obtained

- from chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984 ; 39 : 410-415.
4. Panastephanidis C, Agroyannis B, Tzanatos-Exarchou H, Orthopoulos B, Koutsicos D, Frangos-Plemenos M, Kallitisis M, Yatzidis H. Re-evaluation of ascorbic acid deficiency in hemodialysed patients. *Int J Artif Organs* 1987 ; 10 : 163-165.
  5. Ramirez G, Chen M, Boyce HW Jr, Fuller SM, Ganguly R, Brueggemeyer CD, Butcher DE. Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 99-106.
  6. Bohm V, Tiroke K, Schneider S, Sperschneider H, Stein G, Bitsch R. Vitamin C status of patients with chronic renal failure, dialysis patients and patients after renal transplantation. *Int J Vitam Nutr Res* 1997 ; 67 : 262-266.
  7. 小野慶治. 外来透析患者に対するビタミンC補給の必要性と毒性. *透析会誌* 1990 ; 23 : 93-97.
  8. Wang S, Eide TC, Sogn EM, Berg KJ, Sund RB. Plasma ascorbic acid in patients undergoing chronic hemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 ; 55 : 527-532.
  9. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger CL, Delcourt C, Papoz L, Descomps B, Canaud B. Convective and diffuse losses of vitamin C during haemodiafiltration session : a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 422-427.
  10. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in hemodialysis. *QJM* 1994 ; 87 : 679-683.
  11. Kishida E, Nishimoto Y, Kojo S. Specific determination of ascorbic acid with chemical derivatization and high-performance liquid chromatography. *Anal Chem* 1992 ; 64 : 1505-1507.
  12. Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999 ; 56(Suppl 71) : S238-241.
  13. 渭原 博, 橋詰直孝. ビタミンC(アスコルビン酸). *日本臨牀* 1999 ; 57(増刊: 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(2)) : 147-149.
  14. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers : evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 3704-3709.
  15. 日比野 彰, 湯川 進, 園部美弥彦, 野本 拓. 過酸化脂質の血清内分布異常と動脈硬化症との関連について. *透析会誌* 1991 ; 24 : 615-618.
  16. Gotoh M, Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Tekemura K, Ueda A, Tomida C, Kikuchi H, Koyama A. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 713-717.
  17. Sanaka T, Takahashi C, Sanaka M, Higuchi C, Shinobe M, Hayasaka Y, Miyazawa T, Ishikawa S, Nihei H, Omori Y. Accumulation of phosphatidylcholine-hydroperoxide in dialysis patients with diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1995 ; 44(Suppl 1) : S33-37.
  18. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1985 ; 39 : 112-116.
  19. Descombes E, Boulat O, Perriard F, Fellay G. Water-soluble vitamin levels in patients undergoing high-flux hemodialysis and receiving long-term oral postdialysis vitamin supplementation. *Artif Organs* 2000 ; 10 : 773-778.