

血液透析患者における機能性鉄欠乏に対する アスコルビン酸と鉄剤静注の比較

萩 真* 堀内智英 阿部良悦** 若林正則*
若林庸道

A comparison of intravenous ascorbic acid versus intravenous iron for functional iron deficiency in hemodialysis patients

Makoto OGI*, Tomohide HORIUCHI, Ryoetsu ABE**, Masanori WAKABAYASHI*,
and Tsunemichi WAKABAYASHI

* Department of Medicine, ** Department of Urology, Fuji Hospital, Shizuoka, Japan

The effect of intravenous ascorbic acid was compared with that of intravenous iron in the treatment of functional iron deficiency, as defined as serum ferritin levels over 300 ng/ml and serum iron levels below 50 μ g/dl, in patients on chronic hemodialysis.

Thirteen patients on chronic hemodialysis with functional iron deficiency received intravenous injections of ascorbic acid, 100 mg, three times a week, after hemodialysis. The therapy was continued until serum ferritin decreased to below 300 ng/ml (3 months at the maximum). The iron and control group were composed of patients who had serum iron levels below 50 μ g/dl within 3 months after serum ferritin rose to over 300 ng/ml. Seven patients with the iron group received more than a total of 10 intravenous injections of saccharated ferric oxide (40 mg/dose) after hemodialysis, and seven patients with the control group received no iron preparation during the 3 months.

In the ascorbic acid group, while hemoglobin did not change from 10.9 ± 0.5 g/dl (mean $\pm$ SE) during the three-month period, serum iron increased significantly from 37 ± 4 μ g/dl to 49 ± 4 μ g/dl after one month ($p < 0.01$), and remained elevated until the end of the three-month period. Serum ferritin decreased significantly from 607 ± 118 ng/ml to 354 ± 30 ng/ml after 3 months ($p < 0.01$). In the iron group, hemoglobin and serum iron increased significantly from the respective pre-treatment levels during the 2-month period, and serum ferritin rose significantly after 3 months. In the control group, hemoglobin, serum iron and ferritin levels decreased significantly from the respective pre-treatment levels during the 3 months. The recombinant erythropoietin dose remained stable for three months in the ascorbic acid, iron, and control groups, respectively.

These results suggest that in hemodialysis patients with a functional iron deficiency, treatment with intravenous ascorbic acid can prevent iron overload due to treatment with intravenous iron, and provide a useful adjuvant means of maintaining hemoglobin and serum iron levels.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 804-809.

Key words : hemodialysis, functional iron deficiency, intravenous ascorbic acid, intravenous iron, iron overload

はじめに

エリスロポエチン投与中の血液透析患者における鉄欠乏

に対して血色素維持のため鉄剤の投与が施行される¹⁾。鉄欠乏はトランスフェリン飽和率(TSAT)20%以下、血清フェリチン100 ng/ml以下により診断される^{2,3)}。エリス

*有隣厚生会富士病院内科, **同 泌尿器科

(平成16年9月10日受理)

ロポエチンによる造血のため、貯蔵鉄は正常または増加しているが、骨髄での鉄の需要が貯蔵鉄から遊離される鉄の供給より多い状態は機能性鉄欠乏とされ、血清フェリチン値は正常または高値で TSAT は低下を示す^{4,5)}。貯蔵鉄が正常域の機能性鉄欠乏に伴う貧血はエリスロポエチン反応性が鉄剤投与により改善する⁴⁾。しかし、貯蔵鉄が過剰な機能性鉄欠乏例においては鉄剤投与の効果が少なく⁶⁾、鉄剤投与により組織への沈着による心、肝、脾などの臓器障害⁷⁾、免疫能低下による感染⁸⁾、エリスロポエチン抵抗性貧血⁹⁾などの副作用をきたす可能性がある。

ところで、血液透析患者の機能性鉄欠乏を示すエリスロポエチン抵抗性貧血に対してアスコルビン酸の静注が貧血の改善に有効であることが報告されるようになった^{6,10~13)}。アスコルビン酸静注は貯蔵鉄から鉄を遊離し、血清鉄と TSAT の上昇効果があるとされている^{6,10~13)}。しかし、血色素がその目標値に保持された機能性鉄欠乏例に対するアスコルビン酸の効果については十分な報告はみられない。

本研究ではこのような血液透析患者にもアスコルビン酸を投与し、鉄剤投与とその効果、鉄代謝を後ろ向きに比較した。

対象と方法

2000 年以降に富士病院において週 3 回血液透析施行中の患者を対象とした。透析歴は 3 カ月以上で血色素が安定している例とした。慢性関節リウマチなどの炎症性疾患、感染、肝疾患、心不全、dry weight の決まっていない患者、出血例、経口鉄剤の服用例は除外した。透析膜はポリスルホン膜を使用した。本研究における機能性鉄欠乏は血清フェリチン値が 300 ng/ml 以上で血清鉄値が 50 μ g/dl 以下を示した状態とした。対象はアスコルビン酸群、鉄剤群とし、アスコルビン酸および鉄剤を投与しない群を対照群とした。治療については患者に説明し、同意を得た。

アスコルビン酸は、2002 年 6 月以降に血清フェリチン値が 300 ng/ml 以上で血清鉄値が 50 μ g/dl 以下を示した患者に投与した。アスコルビン酸は透析終了時に 1 回 100 mg、週 3 回静注し、3 カ月間投与した。ただし血清フェリチン値は 1 カ月に 1 回測定し、300 ng/ml 以下になった時点でアスコルビン酸投与を中止した。アスコルビン酸群 13 例中 4 例で、アスコルビン酸投与開始前 1 カ月以内に鉄剤が投与されていたが、それらを含め 13 例全例においてアスコルビン酸投与開始より 3 カ月間は鉄剤を投与しなかった。

鉄剤群は、2000 年から 2002 年 6 月までの間に血清フェリチン値が 300 ng/ml 以上を示し、その 1 カ月前まで鉄剤投与がなく、3 カ月後以内に血清鉄値が 50 μ g/dl 以下を示し、含糖酸化鉄を透析終了時に 1 回 40 mg、連続 10 回静注を 1 クールとし、3 カ月間に 10 回以上投与した症例を対象とした。ただし、血清フェリチン値 800 ng/ml 以上の症例は最初から除外した²⁾。鉄剤投与後の諸検査値の推移によりその効果を検討した。

対照群は、2000 年から 2002 年 6 月までの間に血清フェリチン値が 300 ng/ml 以上を示し、その 1 カ月前まで鉄剤投与がなく、3 カ月後以内に血清鉄値が 50 μ g/dl 以下を示したが、含糖酸化鉄を投与しなかった症例とした。

各群の血色素、血清鉄、血清フェリチンについて前値からの変化率を以下の式により求め、群間比較をした。

$$(\text{測定値} - \text{前値}) \times 100 / \text{前値}$$

血色素、ヘマトクリットに影響を与える因子の推移を検討するため、非透析日 2 日後透、析前の立位胸部 X 線写真の心胸比、Kt/V、urea reduction ratio、C-reactive protein (CRP)、血清アルブミン、normalized protein catabolic rate(nPCR)^{14,15)}、intact parathyroid hormone(PTH)、アルミニウムについて 3 群間の推移を検討した。

採血検査は週 3 回透析の非透析日 2 日後の透析前の臥位時に施行した。血算、透析効率、血清鉄は 2 週に 1 回測定した。血清フェリチン値は鉄剤群、対照群においては 3 カ月に 1 回測定した。この採血条件においてエリスロポエチンはヘマトクリットの維持値 30~33 % を目標値として投与した。各群におけるエリスロポエチンの投与量は検査値測定までの 1 カ月間の投与量を平均し、1 週当たりの投与量で示した。

データは平均±標準誤差で示した。統計には paired t test, repeated measure ANOVA, non-repeated measure ANOVA, Bonferroni correction を使用した。両側検定による $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

結 果

1. アスコルビン酸、鉄剤および対照群における臨床検査値の比較

アスコルビン酸群 13 例、鉄剤群 7 例および対照群 7 例における年齢、血液透析開始から本研究開始までの透析期間、エリスロポエチン投与開始または非投与時から本研究開始までの期間には有意差はなかった (Table 1)。

血色素、ヘマトクリット、血清フェリチン前値は 3 群間

Table 1. Characteristics of the hemodialysis patients in this study

	Ascorbic acid	Iron	Controls	p
Number of patients	13	7	7	
Age (years)	68.3±3.3	67.1±4.2	69.9±2.4	ns
Sex : male/female	8/5	3/4	3/4	
Duration of hemodialysis (months)	35.4±8.8	20.0±4.0	26.4±5.7	ns
Causes of end-stage renal failure				
Diabetes mellitus	11	6	5	
Chronic glomerulonephritis	2	1	2	
Duration of erythropoietin treatment (months)	19.9±4.0	11.6±3.2	20.2±5.8	ns

Abbreviation : ns, not significant. Values are mean±SE. Data are analyzed by non-repeated measure ANOVA.

Table 2. Alterations of laboratory data and rEPO dose during 3 months of study

		0 month	1 month	2 months	3 months
Hemoglobin (g/dl)	Ascorbic acid	10.9±0.5	11.1±0.5	11.2±0.6	10.9±0.5
	Iron	11.2±0.6	11.4±0.6	11.6±0.5	12.0±0.5
	Controls	12.2±0.4	11.5±0.4*	11.6±0.4*	10.9±0.3**
Hematocrit (%)	Ascorbic acid	31.6±1.5	32.1±1.4	32.9±1.7	32.3±1.6
	Iron	32.2±1.9	32.1±1.9	32.9±1.4	34.4±1.7
	Controls	34.7±1.1	32.8±1.2*	33.1±1.0*	31.2±1.0**
MCV (fl)	Ascorbic acid	93.9±1.4	94.9±1.2	95.9±1.3	95.8±1.1
	Iron	92.9±1.1	93.3±1.3	93.6±1.3	93.9±1.5
	Controls	93.9±1.6	93.3±1.2	93.1±1.1	92.7±1.3
Reticulocyte (%)	Ascorbic acid	15.0±1.8	19.6±4.2	13.5±1.9	13.7±1.9
	Iron	16.0±1.8	16.2±1.7	14.7±1.7	13.4±1.8
	Controls	12.3±1.4	15.4±2.1	13.6±2.2	15.5±2.8
Serum iron (μg/dl)	Ascorbic acid	37±4††	49±4**	51±5**	47±4*
	Iron	48±3	55±3	55±4	64±5††
	Controls	57±3	59±4	52±6	39±4**
Serum ferritin (ng/ml)	Ascorbic acid	607±118	420±54**	388±50**	354±30**
	Iron	484±45			606±60*††
	Controls	522±66			388±55**
rEPO dose (U/kg/week)	Ascorbic acid	105±13	104±13	93±12	91±12
	Iron	72±28	63±17	62±19	62±19
	Controls	52±12	54±13	56±12	59±12

Abbreviations : MCV, mean corpuscular volume ; rEPO, recombinant erythropoietin. Values are mean±SE.

*p<0.05, **p<0.01 vs. 0 month by repeated measure ANOVA. (Changes in serum ferritin in the iron and control groups are analyzed by paired t test.)

†p<0.05, ††p<0.01 vs. controls by non-repeated measure ANOVA.

で差がなかった。血清鉄前値はアスコルビン酸群で対照群より有意に低値であった(p<0.01) (Table 2)。

2. アスコルビン酸、鉄剤および対照群における検査値の推移 (Table 2)

アスコルビン酸群の13例中3例において2カ月後に血清フェリチン値が300 ng/ml以下になり、その時点で投与を中止した。その他の10例ではアスコルビン酸を3カ月投与した。

血色素は、アスコルビン酸および鉄剤群では前値それぞれ10.9±0.5 g/dl, 11.2±0.6 g/dlで3カ月間変化しなかった。これに対して対照群では前値12.2±0.4 g/dlより3カ月後に10.9±0.3 g/dlへ有意に低下した(p<0.01)。アスコルビン酸群のうち投与開始前1カ月以内に鉄剤投与のない9例および血色素10 g/dl以上の9例は前値それぞれ11.4±0.5 g/dl, 11.9±0.4 g/dlで3カ月間変化は認められなかった。

Table 3. Alterations of laboratory data, iron and rEPO dose in hemodialysis patients with functional iron deficiency who received intravenous iron

	0 month	1 month	2 months
Hemoglobin (g/dl)	11.0±0.6	11.5±0.6**	11.8±0.5**
Hematocrit (%)	31.5±1.6	32.5±1.9*	33.5±1.6**
MCV (fl)	92.8±1.1	93.5±1.3	93.8±1.3
Reticulocyte (‰)	16.1±2.0	16.6±1.8	15.4±1.9
Serum iron (μg/dl)	45±3	62±5**	57±4**
Iron dose (mg/week)	0	91±3**	25±9**
rEPO dose (u/kg/week)	72±26	70±17	69±17

Abbreviations : MCV, mean corpuscular volume ; rEPO, recombinant erythropoietin. Values are mean±SE.

*p<0.05, **p<0.01 vs. baselines by repeated measure ANOVA.

Table 4. Baseline data of factors affecting hemoglobin levels

	Ascorbic acid	Iron	Control	p
CTR (%)	52±2	50±2	50±2	ns
Kt/V	1.2±0.1	1.4±0.1	1.4±0.1	ns
Urea reduction ratio (%)	62±3	65±4	69±3	ns
Serum albumin (g/dl)	3.5±0.1	3.9±0.2	3.9±0.1	ns
nPCR	0.91±0.08	0.96±0.06	1.02±0.09	ns
C-reactive protein (mg/dl)	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.2	ns
Intact PTH (pg/ml)	101±19	145±30	176±34	ns
Aluminium (ng/ml)	0.4±0.2	0.1±0.1	0.6±0.4	ns

Abbreviations : CTR, cardiothoracic ratio ; nPCR, normalized protein catabolic rate ; PTH, parathyroid hormone ; ns, not significant. Values are mean±SE.

Data are analyzed by non-repeated measure ANOVA.

血清鉄は、アスコルビン酸群では前値 37±4 μg/dl より 1 カ月後に 49±4 μg/dl に有意に上昇し (p<0.01), 2, 3 カ月後にも有意に高値であった。鉄剤群では前値 48±3 μg/dl より 3 カ月間変化しなかった。対照群では前値 57±3 μg/dl より 3 カ月後に 39±4 μg/dl に有意に低下した (p<0.01)。

血清フェリチン値は、アスコルビン酸群では前値 607±118 ng/ml より 1, 2 カ月後に有意に低下し, 3 カ月後には 354±30 ng/ml に低下した (p<0.01)。対照群においても前値 522±66 ng/ml より 3 カ月後に 388±55 ng/ml へ有意に低下した (p<0.01)。しかし, 鉄剤群において前値 484±45 ng/ml より 3 カ月後に 606±60 ng/ml に有意に上昇した (p<0.05)。

エリスロポエチン投与量は 3 群で経過中有意な変化は認めなかった。

3. アスコルビン酸, 鉄剤および対照群の 3 カ月後における諸検査値の変化率の群間比較

血色素の変化率はアスコルビン酸群 0.3±3.9 %, 鉄剤群

7.8±4.3 %であり, 対照群-10.0±2.2 %と比較し有意に高値であった (それぞれ p<0.05, p<0.01)。血清鉄の変化率はアスコルビン酸群 41±18 %, 鉄剤群 40±22 %であり, 対照群-32±5 %と比較し有意に高値であった (それぞれ p<0.01, p<0.01)。血清フェリチン値の変化率はアスコルビン酸群-31±7 %であり, 対照群-26±5 %と差はなかったが, 鉄剤群 27±11 %は対照群と比較し有意に高値であった (p<0.01)。

4. 鉄剤群における鉄剤投与開始後の諸検査値の推移 (Table 3)

鉄剤群において血清フェリチン値測定から鉄剤投与までの期間は 24±7 日であった。3 カ月間の鉄剤の投与量は 465±27 mg であった。血色素は前値 11.0±0.6 g/dl より 1 カ月後に 11.5±0.6 g/dl へ有意に上昇し (p<0.01), 2 カ月後も有意に高値であった。血清鉄は前値 45±3 μg/dl より 1 カ月後に 62±5 μg/dl へ有意に上昇し (p<0.01), 2 カ月後も有意に高値であった。

5. 血色素の推移に影響を与える因子について (Table 4)

心胸比, Kt/V, urea reduction ratio, CRP, 血清アルブミン, nPCR, intact PTH, アルミニウムの前値について3群間で差はなく, 各群とも3カ月後までそれぞれの前値と比較し有意な変化は認められなかった。

考 察

機能性鉄欠乏を示す血液透析患者におけるアスコルビン酸静注の効果は, エリスロポエチンの高投与量にもかかわらず血色素 10 g/dl 以下またはヘマトクリット 30 %以下のエリスロポエチン抵抗性貧血を示す症例を対象に報告されている^{6,10-13}。本研究では血色素 10 g/dl 以上の症例も含めて検討し, 結果としてアスコルビン酸群の13例中9例が血色素 10 g/dl 以上で, 比較的血色素が保たれた患者を対象とした。

Tarng ら¹¹はエリスロポエチン抵抗性貧血のうち, 血清鉄 50 μ g/dl 以下, TSAT 25 %以下でアスコルビン酸投与がエリスロポエチン反応性の改善に有効と予測できている。本研究ではこの報告に基づき血清鉄 50 μ g/dl 以下を対象とした。TSAT は, 血清鉄との同時測定ができていないため示していないが, 近接時の測定によればほぼ 30 %以下と推測される。血清フェリチン値による機能性鉄欠乏の定義に関しては, 100 ng/ml¹³ 以上, 300 ng/ml 以上¹², 500 ng/ml 以上^{6,11} と報告によりさまざまである。一般的には血清フェリチン値 200 ng/ml 程度まで鉄剤投与の適応があると考えられるため, 本研究では 300 ng/ml 以上をアスコルビン酸投与の対象とした^{9,16}。

Keven ら¹⁷は鉄動態が正常で, 鉄剤が維持投与された血液透析患者において, アスコルビン酸のエリスロポエチン反応性を改善させる効果を報告した。本研究では機能性鉄欠乏例に鉄剤を投与せずにアスコルビン酸の効果を検討した。

その結果, アスコルビン酸群では血色素が維持され, これは血清鉄値が上昇し, 血清フェリチン値が低下したことから, 貯蔵鉄からの鉄利用が促進したためと思われる¹⁸。対照群では血清鉄, 血清フェリチンの減少にみられる鉄欠乏が原因と思われる血色素の低下を示した。この鉄欠乏の進行はエリスロポエチン投与¹⁹, ダイアライザの残血と採血検査によるもの²³と思われる。アスコルビン酸群では, 対照群より開始時の血清鉄値が低いにもかかわらず血色素が維持され, これはアスコルビン酸投与の効果と思われる。

さらにアスコルビン酸による鉄のプロトポルフィリンへ

の有効な取り込み^{11,20}, ビタミン E と同様な²¹アスコルビン酸の抗酸化作用²², 原疾患として糖尿病が多く認められたこと²³が, 血色素維持に有効であった可能性も考えられる。

アスコルビン酸群では対照群より血清アルブミン, nPCR が低値傾向であったが, アスコルビン酸群で血色素が維持され, 血清鉄が上昇したのはその投与効果と考えられる。

血液透析患者のエリスロポエチン抵抗性貧血を示す機能性鉄欠乏において, Tarng ら⁶はアスコルビン酸投与により血色素, 血清鉄, TSAT は上昇するが, 鉄剤投与は効果のないことを報告した。本研究の比較的血色素が保たれた機能性鉄欠乏に対して, アスコルビン酸と鉄剤の投与はそれぞれ有用であった。しかし, 鉄剤投与後には血清フェリチン値が上昇し, これは造血に関与しない鉄が貯蔵されたためと思われる。

鉄過剰を防ぐため NKF-K/DOQI のガイドラインでは, 血清フェリチン値が 800 ng/ml 以上の場合, 鉄剤静注を3カ月まで中止し, 800 ng/ml 以下になった時点で鉄剤静注を再び始めることが可能とされている²。鉄過剰の定義は血清フェリチン値 500 ng/ml 以上, 800 ng/ml 以上, 1,000 ng/ml 以上と異なる²⁹が, このような鉄過剰を示す機能性鉄欠乏にアスコルビン酸静注は有用と思われる。

血液透析患者ではアスコルビン酸が, カリウム制限のための野菜や果物などの食事制限, ダイアライザからの喪失, 酸化などにより欠乏しているとされている¹¹。機能性鉄欠乏はアスコルビン酸の欠乏に起因する可能性があり¹¹, アスコルビン酸の補充は病因に即した治療と考えられる。

血液透析患者においてアスコルビン酸投与による高尿酸血症の悪化²⁴, 尿酸カルシウムの組織沈着が報告されている²⁵。機能性鉄欠乏に対するアスコルビン酸静注は1回 500 mg^{12,17}, 300 mg^{6,11}, 100 mg^{13,23} を週3回と報告により異なるが, いずれも有用とされている。血漿尿酸はアスコルビン酸1回 500 mg, 週3回を2カ月投与後に前値と変化なく¹¹, 1日 150 mg まで投与可能であり²⁶, 1回 100 mg, 週3回は安全な投与量と思われる。

以上より, エリスロポエチン投与中の血色素の安定した血液透析患者の機能性鉄欠乏に対して, アスコルビン酸静注は鉄剤静注による鉄過剰を予防または回避し, 血色素, 血清鉄を維持する効果をもつ補助療法と考えられる。ただし, 鉄剤と比較したアスコルビン酸の効果を確認するためには多数例での前向き研究が必要である。

文 献

1. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation : Oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999 ; 55(Suppl 69) : 61-66.
2. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease : update 2000. Iron Support. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37(Suppl 1) : 194-206.
3. エリスロポエチンワーキング・グループ. 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. 2004年版日本透析医学会. *透析会誌* 2004 ; 37 : 1-26.
4. Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 1989 ; 299 : 157-158.
5. Scigalla P, Messinger D, Wiecek L. Reasons for differences in dose requirements of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990 ; 82 : 55-64.
6. Tarnag DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2867-2872.
7. Besarab A. Iron and cardiac disease in the end-stage renal disease setting. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34(Suppl 2) : 18-24.
8. Sunder-Plassmann G, Patruta SI, Hörl WH. Pathobiology of the role of iron in infection. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34(Suppl 2) : 25-29.
9. Tarnag DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness : From iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999 ; 55(Suppl 69) : 107-118.
10. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(Suppl 6) : 44-47.
11. Tarnag DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BIT, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 2477-2486.
12. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallota G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency : a clinical trial. *J Nephrol* 2000 ; 13 : 444-449.
13. 吉本 忍, 大野卓志, 清水健司, 今田聡雄. 血液透析患者のエリスロポエチン抵抗性貧血に対するビタミン C 静注効果. *透析会誌* 2001 ; 34 : 1491-1496.
14. Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 780-785.
15. 新里高弘. 「透析食」のスタンダード. 佐中 孜, 秋葉 隆 (編) : 専門医にきく最新の治療. 東京 : 中外医学社, 1997 : 284-289.
16. 越川昭三. rHuEPO 療法 : 期待と現実. *腎と透析* 2001 ; 51 : 145-151.
17. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Ertürk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1233-1239.
18. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Brit J Haemat* 1971 ; 20 : 155-163.
19. Eschbach JW, Adamson JW. Iron overload in renal failure patients : Changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney Int* 1999 ; 55(Suppl 69) : 35-43.
20. Goldberg A. The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin ; importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. *Brit J Haemat* 1959 ; 5 : 150-157.
21. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Canaud B. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis : beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2312-2317.
22. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 6377-6381.
23. Lin CL, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Renal Failure* 2003 ; 25 : 445-453.
24. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1985 ; 39 : 112-116.
25. Fayemi AO, Ali M, Braun EV. Oxalosis in hemodialysis patients. A pathologic study of 80 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1979 ; 103 : 58-62.
26. Costello JF, Sadovnic MJ, Cottingham EM. Plasma oxalate levels rise in hemodialysis patients despite increased oxalate removal. *J Am Soc Nephrol* 1991 ; 1 : 1289-1298.