

第1回 賢人会議

Proceedings



平成 22 年 10 月 1 日
於 GINZA GATES 10 階

◎ 目次 ◎

<講演> 18:00-20:00

1. 「EPO 作用の多様性とIL-6・ヘプシジン・鉄」

新潟大学第一内科・医歯学総合病院講師 鳥羽 健先生

2. 「尿毒素因子インドキシル硫酸：IS の体内動態」

金沢医科大学総合医学研究所非常勤講師 出口喜三郎先生

3. 「骨髄内の造血：RPS19 と脱核」

熊本大学大学院生命科学研究部 生体機能病態学講座教授

山本哲郎先生

4. 「本当の鉄の話：西田鉄学」

金沢医科大学総合医学研究所非常勤講師 西田雄三先生

5. 「鉄剤の表裏」

前田記念腎研究所理事長 前田貞亮先生

<フリートーク・追加発言葉・俺にも言わせろ> 20:00-22:00

1. 「EPO 作用の多様性と IL-6・ヘプシジン・鉄」

新潟大学第一内科・医歯学総合病院講師 鳥羽 健

<はじめに>

EPO が臨床応用されて 15 年以上になるが、今世紀に入り EPO をめぐる 2 つの大きな発見があった。1 つは EPO の脳心血管系に対する作用、もう一つは鉄代謝を制御するホルモンであるヘプシジンの発見である。我々のグループは以前より EPO の血管新生作用および鉄イオンの自然免疫における役割に注目して一連の研究を行ってきた。今回は EPO の心血管系への作用および鉄代謝への作用における IL-6 の関与について述べる。

<方法>

心筋梗塞・脳血管障害・肺炎の患者で血中 IL-6・CRP・ヘプシジン測定値の関連を調べた。ラット自己免疫性心筋炎モデルで心臓内の IL-6・ヘプシジンのパラクライン応答を調べた。マウスに EPO を腹腔内投与し、肝臓でのヘプシジンの応答を調べた。モノクローリン誘発ラット肺高血圧モデルに対する各種 EPO 誘導体の作用を観察した。マウス下肢虚血モデルに対する各種 EPO 誘導体の作用を観察した。ヒト細胞を用いた in vitro 血管新生に対する各種 EPO 誘導体の作用を観察した。ラット冠動脈再環流モデルに対する各種 EPO 誘導体の作用を観察した。急性心筋梗塞患者に対する EPO 投与の臨床パイロット研究を実施した。

<結果>

ヘプシジンは内分泌 IL-6 反応性に肝臓から分泌されるが、動物実験および心筋梗塞患者の解析から心臓内で完結する IL-6/ヘプシジンのパラクラインシステムの存在が示された。EPO の腹腔内投与は肝臓でのヘプシジン合成を完全に抑制した。動物実験から EPO の血管内皮保護作用、心筋保護作用、血管新生作用が示されたが、in vivo の IL-6 産生との関連が見られた。In vitro の血管新生は内因性の線維芽細胞による VEGF 分泌および内皮による IL-6 の分泌に依存し、EPO の血管新生は内因性 IL-6 に依存性であった (図 1)。急性心筋梗塞患者に対する EPO 投与は慢性心不全の発症を軽症化した。

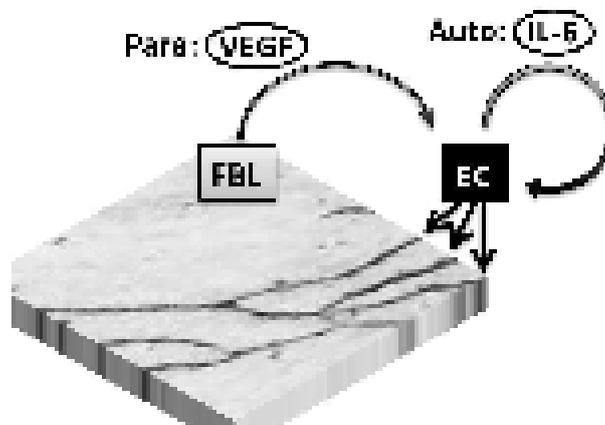


図 1 : 血管新生における線維芽細胞と内皮のサイトカインクロストーク

<まとめ>

両生類の段階で EPOR の細胞内ドメインに ITIM モチーフが出現したが、心血管系にはこの基質の SHP1 が強く発現しており、心血管系の EPO による抗アポトーシスに重要な役割を果たすと推測される。また EPOR は stat-5 結合 module、同活性化 module の他に stat-3 活性化 module を同時に持ち Type-I CKR としては異例である。内因性 IL-6 から GP130 を介した stat-3 の部分活性化が EPO の心血管作用に必要なことがこれで説明される (図2)。今後これらについて解析を進める。

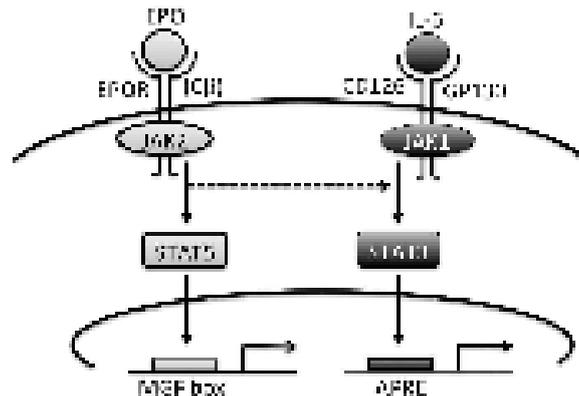


図2： EPOR シグナルは IL-6R シグナルに側方から干渉することで心血管作用を現すことが構造上推測される。

<文献一覧>

1. Yoshida T, Hanawa H, Toba K, et al. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. Cardiovasc Res. Vol.68, 278-288, 2005.
2. Liu H, Hanawa H, Toba K, et al. Effect of hydrodynamics-based gene delivery of plasmid DNA encoding interleukin-1 receptor antagonist-Ig for treatment of rat autoimmune myocarditis: possible mechanism for lymphocytes and noncardiac cells. Circulation. Vol.111, 1593-1600, 2005.
3. Ozawa T, Toba K, Kato K, et al. Erythroid cells play essential roles in angiogenesis by bone marrow cell implantation. J Mol Cell Cardiol. Vol.40, 629-638, 2006.
4. Mitsuma W, Ito M, Toba K, et al. Cardioprotective effects of recombinant human erythropoietin in rats with experimental autoimmune myocarditis. Biochem Biophys Res Commun. Vol.344, 987-994, 2006.
5. Oda M, Kato K, Toba K, et al. Prognostic factors for critical limb ischemia after autologous bone marrow implantation. J Cardiol. Vol.50, 235-242, 2007.
6. Ozawa T, Kato K, Toba K, et al. Serum erythropoietin level as a marker of limb ischemia. Int J Cardiol. Vol.130, 106-108, 2008.
7. Suzuki H, Toba K, Kato K, et al. Serum hepcidin-20 is elevated during the acute phase of

- myocardial infarction. *Tohoku J Exp Med*. Vol.218, 93-98, 2009.
8. Ding L, Hanawa H, Toba K, et al. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circ J*. Vol.74, 523-530, 2010.
 9. Ozawa T, Toba K, Suzuki H, et al. Single-dose intravenous administration of recombinant human erythropoietin is a promising treatment for patients with acute myocardial infarction - randomized controlled pilot trial of EPO/AMI-1 study -. *Circ J*. Vol.74, 1415-1423, 2010.
 10. Isoda M, Hanawa H, Toba K, et al. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction. *J Nutr Biochem*. Vol.49, 347-353, 2010.
 11. Oda M, Toba K, Ozawa T, et al. Establishment of culturing system for ex-vivo expansion of angiogenic immature erythroid cells, and its application for treatment of patients with chronic severe lower limb ischemia. *J Mol Cell Cardiol*. Vol.49, 347-353, 2010.
 12. Yoshimura N, Toba K, Ozawa T, et al. A novel program to accurately quantify infarction volume by (99m)Tc MIBI SPECT, and its application for re-analyzing the effect of erythropoietin administration in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. Vol.74, 2741-2743, 2010.
 13. Hao K, Hanawa H, Toba K, et al. Free heme is a danger signal inducing expression of proinflammatory proteins in cultured cells derived from normal rat hearts. *Mol Immunol*. Vol.48, 1191-1202, 2011.
 14. Oda M, Toba K, Kato K, et al. Hypocellularity and insufficient expression of angiogenic factors in implanted autologous bone marrow in patients with chronic critical limb ischemia. *Heart Vessels*. in press.
 15. Ikarashi N, Toba K, Kato K, et al. Erythropoietin, but not asialo-erythropoietin, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Heart Vessels*. in press.

2. 「尿毒素因子インドキシル硫酸：IS の体内動態」

金沢医科大学総合医学研究所非常勤講師 出口喜三郎

<はじめに>

インドキシル硫酸（IS）は、腎不全の進行因子として証明されている唯一の尿毒素である。慢性腎疾患患者の血清中には健常人（1ppm 以下）に比べて異常に多く（数～数十 ppm）、人工透析による除去効率も悪い厄介な代謝物である。慢性腎疾患のバイオマーカーである IS および関連物質の簡便な分析法を開発し、IS の体内動態を調べる。

<方法>

- (1) 除タンパク質処理：血清(10 μ L)を PBS で 5 倍希釈後、4%TCA(50 μ L)を添加する。1500rpm で 10 分間遠心分離した後、上清液（75 μ L）を得る。
- (2) HPLC 分離分析：除タンパク質処理された血清 2.5 μ L を高速液体クロマトグラフ（HPLC）に注入し、逆相（C8）カラムで分離する。蛍光検出器(Ex:275 nm, Em:350 nm)で検出し、外部標準検量線法で定量する。また、質量分析計（MS）で分離成分の確認（同定）を行う。

<結果>

図1はインドール化合物6成分（セロトニン（Ser）、インドキシル硫酸（IS）、トリプトファン（Trp）、インドキシル酢酸（IA）、メラトニン（Melat）、インドール（Indol）各 1ppm STD）の HPLC クロマトグラムの再現性(n=3)および IS 成分の検量線の直線性を調べた結果である。良い再現性および IS 濃度(0.01 - 50 ppm)の範囲での良い直線性($r^2=0.9999$)を示している。

図1 インドール化合物(STD)のHPLC(FL)分離分析

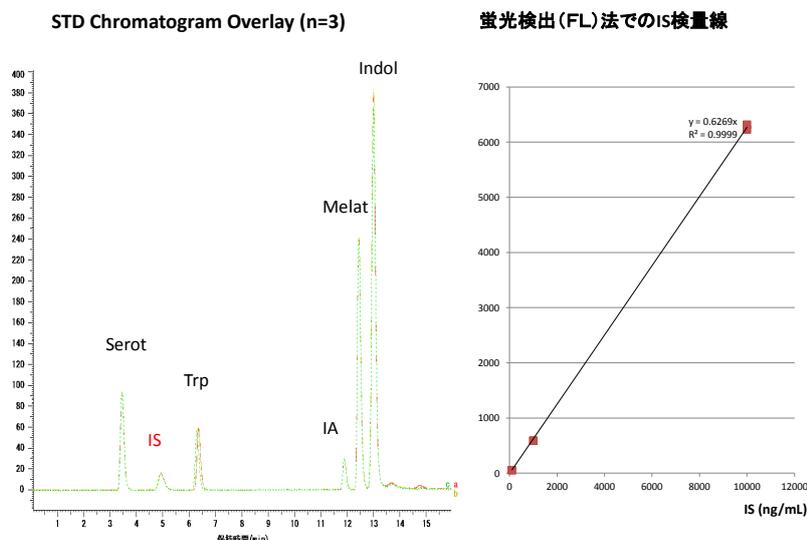
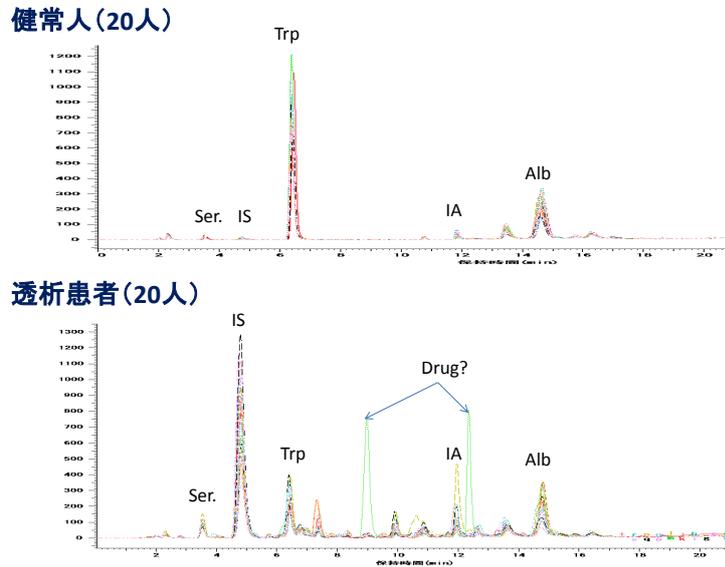


図2は健常人および透析(HD)患者各 20 人の HPLC クロマトグラムを重ね比較したものである。

健常人では、トリプトファン (Trp) が強く検出されるが、その他のインドール代謝物 (Ser, IS, IA) は小さい。一方、HD 患者においては、IS が極端に多く、その他の代謝物 (ドラッグ由来も含めて) も多数検出される。

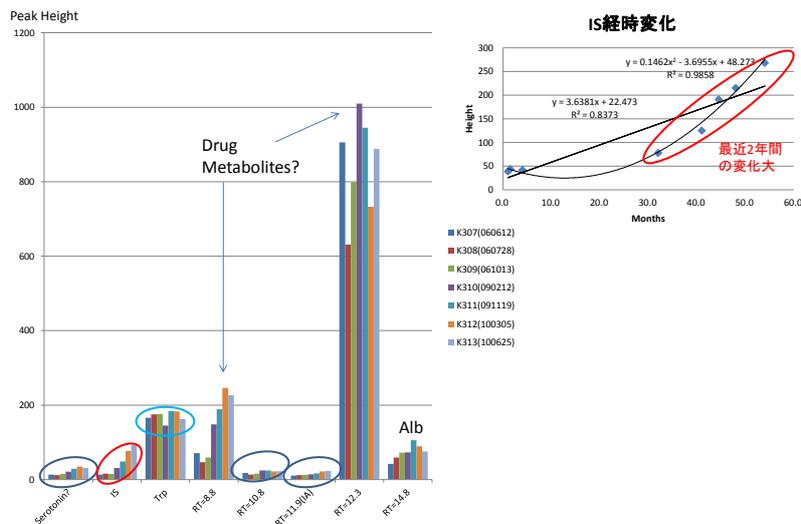
図2 血清中のインドール化合物のクロマトグラム



<まとめ>

上記分析法に基づいて、ある保存期患者の4年間の血清を分析した結果を図3に示す。腎機能の低下とともに、ISが増加していることが分かる (最近2年間の変化は顕著)。同様に、ドラッグ代謝物の一つと思われる成分 (RT8.8) も、IS同様の傾向を示している。その他の成分も一時的に変動することもある。従って、複数成分の変化から腎&関連疾患を診断できる可能性もある。

図3 保存期患者の血中インドール化合物の経時変化



<文献一覧>

1. 丹羽 利充、現代医学 47 巻 1 号、55-61、1999

3. 「骨髓内の造血：RPS19 と脱核」

熊本大学大学院生命科学研究部 生体機能病態学講座教授

山本哲郎

<はじめに>

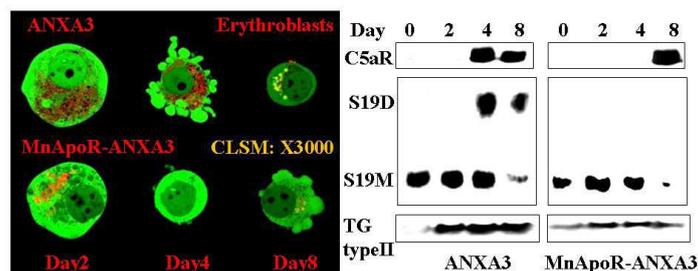
リボソームタンパク質 S19(RPS19)は、蛋白質合成小器官の構成分子であるが、アポトーシスの過程でトランスグルタミナーゼの作用を受けて分子間イソペプチド結合をもつ二量体となって C5a 受容体へ結合能を獲得し細胞外に遊離される。その時、細胞では C5a 受容体の遺伝子発現が起きる。二量体は、自己細胞のアポトーシスを促進する一方、マクロファージを走化させアポトーシス細胞を貪食処理させる。類似の現象が赤芽球脱核時に起きると考えた。

<方法>

蛍光蛋白質を発現させた K562 細胞を hemin 存在下で赤芽球へと分化誘導し、細胞の形態変化を観測しながら、RPS19 二量体の細胞外への遊離の有無と、C5a 受容体の遺伝子発現とを観察した。一方、HL-60 細胞をフォルボールエステルの存在下でマクロファージへと分化させ、K562 由来赤芽球と HL-60 由来マクロファージを共培養させて、造血島の形成と脱核された核のマクロファージによる貪食の有無を観察した。一方、モルモット大腿骨骨髓洗い液を調製し、その中の RPS19 二量体の有無を単球走化能により検討した。抗 RPS19 抗体を全身投与した場合には、骨髓洗い液中の RPS19 二量体量が低下するかどうか、また、骨髓像に変化が起きるかどうかを検討した。

図1.

Delay of erythropoiesis of K562 cells by a blockade of an apoptotic system



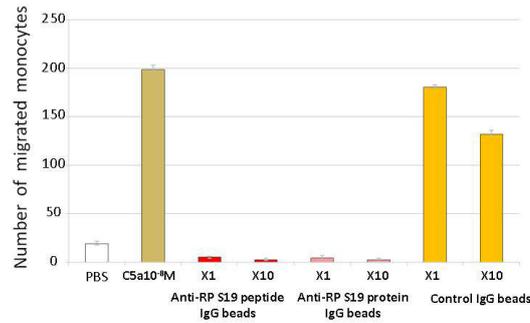
MnApoR-ANXA3; resistant cells to apoptosis induction of manganese (II)

<結果>

hemin で分化誘導した K562 細胞では 5 日から 8 日にかけて C5a 受容体が発現するとともに、RPS19 二量体が細胞外に遊離した。一方、アポトーシスに抵抗性を示す K562 亜株細胞では、これらの現象が有意に遅延した (図 1)。共培養系ではマクロファージを中心にした細胞集塊である造血島が形成され、蛍光標識核のマクロファージによる貪食も観察された。アポトーシス抵抗性 K562 亜株では造

血島がほとんど観察されなかった。モルモット骨髄洗い液中には抗 RPS19 抗体ビーズに結合する単球走化活性が存在した (図 2)。抗 RPS19 抗体を全身投与した場合には、骨髄液中の単球走化活性が著明に減少し、明らかな骨髄像の変化も観察された。

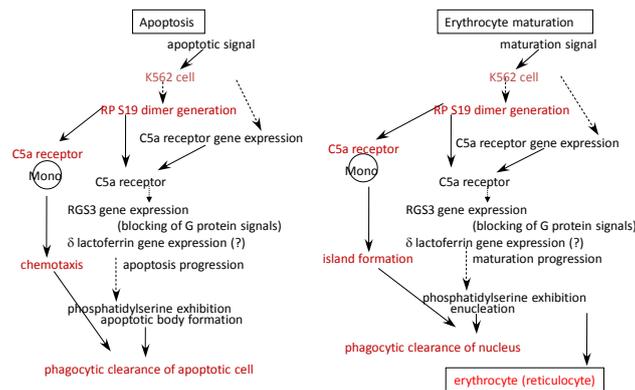
図2. 骨髄洗浄液単球走化活性の抗RP S19抗体ビーズによる吸収



<まとめ>

RPS19 はアポトーシスの過程で架橋二量体化されて細胞外に遊離し、C5a 受容体へのリガンド活性により、アポトーシスの実行と貪食性マクロファージの局所動員とを同期させる。この仕組みに類似した機構が、マクロファージ上の造血島で進む赤芽球の最終分化、特に脱核現象とそのマクロファージによる貪食処理においても機能している所見を得た (図 3)。今後、造血組織内と細胞培養系の双方から、より詳細な検討を進めていく予定である。

図3. Common pathway in apoptosis and erythrocyte maturation
 アポトーシスと赤血球分化に共通する分子機構



<文献一覧>RPS19 関連の最近の論文報告

1. K. Taniguchi, H. Nishiura, T. Yamamoto
 Requirement of acquired immune system in successful cancer chemotherapy with *cis*-diamminedichloroplatinum [II] in a syngeneic mouse tumor transplantation model.
 J. Immunother. 34:480-489, 2011
2. H. Nishiura, R. Zhao, T. Yamamoto
 The role of the ribosomal protein S19 C-terminus in altering chemotaxis of leukocytes by

- causing functional differences in the C5a receptor response.
 J. Biochem. 150:271-277, 2011
3. H. Nishiura, S. Tanase, K. Tsujita, S. Sugiyama, H. Ogawa, T. Nakagaki, U. Semba, T. Yamamoto
 Ribosomal protein S19 is present in plasma as a complex with prothrombin.
 Eur. J. Haematol. 86:436-441, 2011
 4. Y. Ota, J. Chen, M. Shin, H. Nishiura, K. Tokita, M. Shinohara, T. Yamamoto
 The presence of ribosomal protein S19-like molecule in guinea pig plasma and its role in blood coagulum resorption.
 Exp. Mol. Pathol. 90:19-29, 2011
 5. K. Taniguchi, H. Nishiura, Y. Ota, T. Yamamoto
 Roles of the ribosomal protein S19 dimer and chemically induced apoptotic cells as a tumor vaccine in syngeneic mouse transplantation models.
 J. Immunother. 34:16-27, 2011
 6. H. Nishiura, K. Tokita, Y. Li K. Harada, T.M.Woodruff, S.M. Taylor, T. Nsiama, N. Nishino, T. Yamamoto
 The role of the ribosomal protein S19 C-terminus in Gi protein-dependent alternative activation of p38 MAP kinase *via* the C5a receptor in HMC-1 cells.
 Apoptosis 15:966-981, 2010
 7. N. Jia, U. Semba, H. Nishiura, A. Kuniyasu, T.K. Nsiama, N. Nishino, T. Yamamoto
 Inter-conversion between pure chemotactic ligands and chemoattractant/secretagogue ligands of neutrophil C5a receptor by a single amino acid substitution.
 J. Leukocyt. Biol. 87:965-975, 2010
 8. H. Nishiura, J. Chen, Y. Ota, U. Semba, H. Higuchi, T. Nakashima, T. Yamamoto
 Base of molecular mimicry between human ribosomal protein S19 dimer and human C5a anaphylatoxin.
 Int. Immunopharmacol. 10:1541-1547, 2010
 9. U. Semba, J. Chen, Y. Ota, N. Jia, H. Arima, H. Nishiura, T. Yamamoto
 A plasma protein indistinguishable from ribosomal protein s19: conversion to a monocyte chemotactic factor by a factor XIIIa-catalyzed reaction on activated platelet membrane phosphatidylserine in association with blood coagulation.
 Am. J. Pathol. 176:1542-1551, 2010
 10. H. Nishiura, H. Nonaka, I. Revollo, U. Semba, Y. Li, A. Irie, K. Harada, J. H. Kehrl, T. Yamamoto
 Pro- and anti-apoptotic dual functions of the C5a receptor: Involvement of regulator of G protein signaling 3 and extracellular signal-regulated kinase
 Lab. Invest. 89:676-694, 2009

11. Y. Li, H. Nishiura, K. Tokita, Y. Kouike, C. Taniguchi, M. Iwahara, N. Nishino, Y. Hama, M. Asakawa, T. Yamamoto
Elastin peptide receptor-directed monocyte chemotactic polysaccharides derived from seaweed sporophyll and from infectious fungus.
Microbial Pathogenesis 45:423-434, 2008
12. Y. Oda, K. Tokita, Y. Ota, L. Ying, K. Taniguchi, N. Nishino, K. Takagi, T. Yamamoto and H. Nishiura
Agonist and antagonist dual effect of C5a-chimera bearing S19 ribosomal protein tail portion on C5a receptor of leukocytes.
J. Biochem. 144:371-381, 2008
13. T. Yamamoto
Role of the ribosomal protein S19 dimer and the C5a receptor in pathophysiological functions of phagocytic leukocytes (review).
Pathol. Internat. 57:1-11, 2007

4. 「本当の鉄の話：西田鉄学」

金沢医科大学総合医学研究所非常勤講師 西田雄三

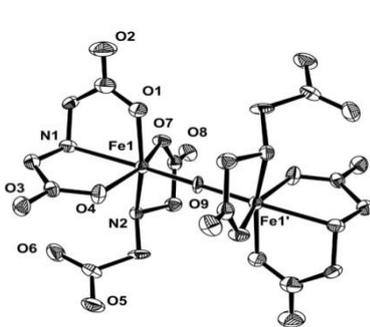
<はじめに>

鉄イオンは人間が生きていく上で必須な金属イオンの一つであるが、人間は鉄イオンを排泄するための器官を有していないので、自然に排泄されていくもの以外の吸収された鉄イオンのほとんどが体の中に蓄積されることになる。このようにして蓄積された鉄イオンの一部が生体不安定鉄として姿を変えて毒性を示すようになり、多くの生活習慣病・神経疾患の原因となると指摘されている。[1] しかし、現在でも生体不安定鉄の生成機構をはじめその実態は完全には解っていないし、それなのにこれまでのすべての教科書・論文では、生体不安定鉄による毒性発現の原因は「ヒドロキシルラジカル」によるものとされており、科学的に見て不可解な分野であった。

<方法と結果>

私は、人工的に得られる多くの鉄キレートの動物投与の実験結果を化学の立場から検討し、これらの実験結果を矛盾なく説明できる新しい「鉄毒性発現機構」を提案した。

実験結果をまとめると、①腎毒性・ガン化過程が観測される箇所は特定の場所であって、鉄イオンが存在すればどこでも腎毒性・ガン化が観測されるものではない、②腎毒性・ガン化過程は使用した鉄キレートの構造に大きく依存している；一例として(hida)の二核鉄キレート（下図、参照）はまったく無害であるが、(ida)の二核鉄キレート（pH=7.2）の腎毒性活性は非常に高い。一方、この(ida)の二核鉄キレートの場合、投与する溶液のpH=8.2では腎毒性が消える。これらの事実は従来の「ヒドロキシルラジカル説」では全く説明不可能であり、私は、鉄毒性の発現はアミノ酸やペプチドからなる二核鉄(Ⅲ)キレートの過酸化水素付加体（下図右、参照）による過酸化水素の活性化（一重項酸素に似た反応性を示す）によるものと結論したが、[1-3] この「西田鉄学」が広く理解されることがこの分野の大きな発展につながると信じている。



Fe-(ida) 錯体の構造

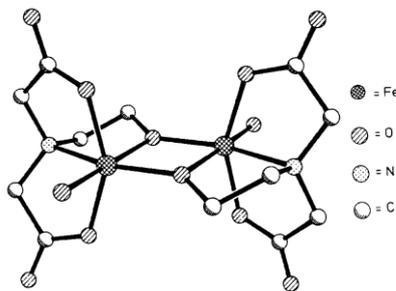
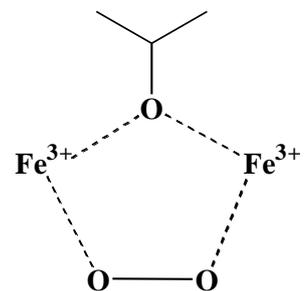


Fig. 2. The crystal structure of the alkoxo-bridged dinuclear complex 3.

$[\text{Fe}_2(\text{hida})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ の構造



<まとめ>

この「西田鉄学」に基づいて新しい鉄除去剤を開発したので、これらの化合物は鉄過剰症対策（多く

の生活習慣病対策にも通じる) に大きく貢献できると期待している。

<文献一覧>

1. 西田雄三「鉄学のすすめ」(青山ライフ出版、2011)
2. Y. Nishida, TCIMail, 2009, NO.
141, pp. 2-15. <http://www.tokyokasei.co.jp/tcimail/backnumber/141J-all.pdf>. (日本語)
<http://www.tciamerica.com/tcimail/backnumber/article/141drE.pdf> (英語版)
3. Y. Nishida, Z. Naturforsch., 62c, 608 (2007); Monatsh. Chem. 142, 375 (2011).

5. 「鉄剤の表裏」

前田記念腎研究所 理事長 前田貞亮

<はじめに>

鉄は赤血球造血にとって必要不可欠な要素である。また、造血にとってエリスロポエチン（EPO）でなくてはならない。EPOは、赤芽球形成コロニー（CFU-E）を中心として赤血球造血を促すのみならず、アポトーシスの抑制の作用があり、これは造血系への作用のほか、腎機能障害抑制、神経、心血管系新生にも影響を持つ。一方、鉄の過剰はかえって造血の妨げとなる。最近、遺伝子組換えヒトEPO（rHuEPO）の糖鎖を変化させた長時間型の造血ホルモンが登場してきた。これら造血ホルモン（造血刺激薬剤）erythropoiesis stimulating agent（ESA）も考慮して、鉄の表と裏について述べる。

図1. rHuEPO投与に伴う鉄状態の判定と鉄剤投与基準私案

	分類	血清 Ferritin (ng/ml)	TSAT (%)
1	鉄増加	100以上	20以上
2	鉄回転不足	60以上	20未満
3	鉄充足	60以上100未満	20以上
4	理想的鉄状態	60未満	20以上
5	鉄欠乏	60未満	20未満

1. rHuEPO節約のための鉄投与にても造血反応はあるが、鉄過剰を強めるので、鉄剤は禁
2. 機能的鉄欠乏といわれる群で、経口補給が優先、止むを得なければ点滴持続注入で
3. 鉄剤投与は必要なし
4. 生体にとっては最も良いが、注意を怠ると鉄欠乏になる恐れあり
5. 鉄剤の静脈投与は可だが、鉄過剰にならない為には点滴持続注入がよい

前田記念腎研究所
 2007年8月

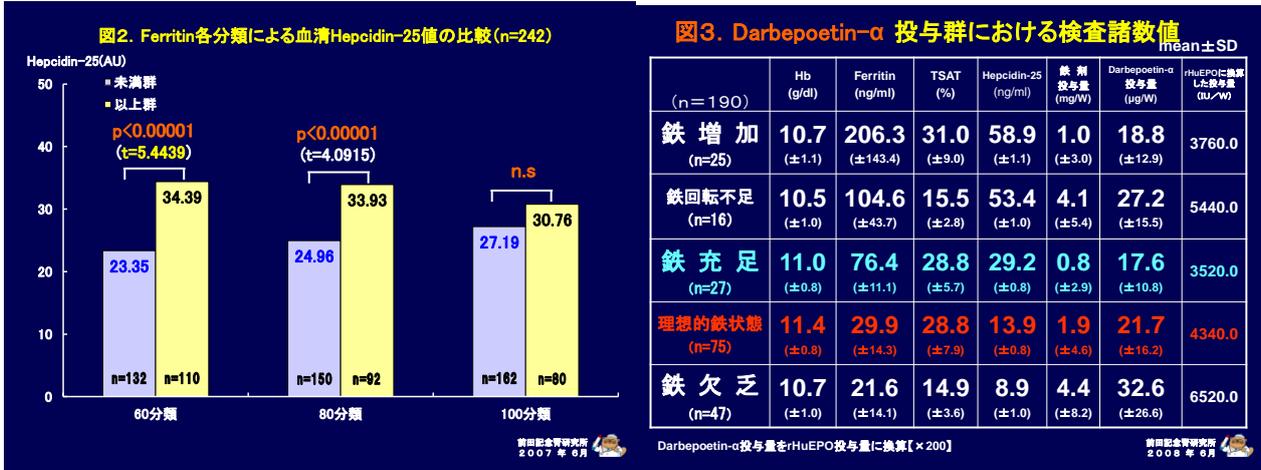
<方法>

前田記念腎研究所の2箇所のクリニックの242名の貧血を有する維持透析患者で、我々が作成した「鉄状態分類」（図1）に基づきヘモグロビン（Hb）濃度、鉄状態、炎症や心血管合併症（CVD）について、Darbepoetin α （D.A）に変更後どのように各パラメータが推移するか、また、鉄状態が変化するかを検討した。

<結果>

フェリチンの値を元に、60分類、80分類、100分類と3種類で分類をしてそれぞれのHb濃度、CRP値、IL-6値、ヘプシジンの値の変化をみたところ、Hb濃度では各分類で有意差がつかないものの、CRPとIL-6、ヘプシジンでは60分類と80分類で有意差が付き、60分類では患者数が約半数に分かれ、しかもフェリチン値が60ng/mL以上はCRPもIL-6もヘプシジン（図2）も有意に高く、炎症および鉄過剰が惹起されていることが分かる。我々の言う鉄状態分類で理想的鉄状態と定義した（フェリチン60ng/mL未満、TSAT20%以上）群において、EPO製剤を使用時（2007年8月）は平均でフェリチン33.3ng/mL、Hb濃度10.4g/dL、EPO投与量が4,194IUであったが、D.Aに切替え後

平均でフェリチン 29.9ng/mL、Hb 濃度 11.4g/dL、D.A 投与量 21.7 μ g (EPO 換算量 : 4,340IU) (図3) となった。



<まとめ>

維持血液透析患者に対する EPO ($\alpha \cdot \beta$) 製剤投与は、間歇的投与である。新しい ESA の D.A は、従来の EPO に N-結合型糖鎖を 2 本負荷付加した長時間作動型の ESA である。したがって、鉄の動きも持続的である。強いて例えれば、ヒマラヤ登山で高地にゆっくり適応させながら登る際の増血と鉄代謝の関係と同じである。高所での空気中の酸素濃度の希薄化に伴い、腎からの EPO 産生が増加し、赤血球造血が増加するたびに鉄が利用され貯蔵鉄が低下するため、EPO よりもこまめに Hb 濃度と鉄の変動に注意する必要がある。D.A は EPO より鉄の動員がよいように見られるが、EPO に比し理想的鉄状態の基準を少し下げて、フェリチン 40-70ng/mL、TSAT22%以上が妥当な数字ではないか。鉄剤投与により ESA の節約と貧血の改善を図ることは、医療経済の面から一見よさそうに見えるが、白血球機能の障害、酸化ストレスを増加させるので慎重を期し、鉄の過剰にならないようにするべきである。

鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準

	ヘモグロビン g/dl	総鉄結合能(TIBC) μ g/dl	血清フェリチン ng/ml
鉄欠乏性貧血	<12	\geq 360	<12
貧血のない鉄欠乏	\geq 12	\geq 360 or <360	<12
正常	\geq 12	<360	\geq 12

鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂[第2版]
 2009; 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会

前田記念腎研究所

<文献一覧>

1. 2008 年版 日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」
2. 前田貞亮, ほか: 腎性貧血, 臨床透析 20:51-59, 2004
3. Sullivan JL: Iron and the sex difference in heart disease risk. Lancet 1981;13:1293-1294
4. 前田貞亮, ほか: 血液透析患者の鉄の至適指標は低フェリチン高 TSAT, -血清 hepcidin, 血清 ferritin, TSAT から-. 日本透析医会雑誌 22:2442-2449, 2007
5. 前田貞亮, 村上辰和嘉ほか: 血液透析 (HD) 患者の理想的鉄状態. 最新透析医学 (西沢良記編) 2008
6. Drucke, T.etal:血清フェリチン値と頸動脈肥厚との相関: Circulation 106:2212 2002
7. Kiechl, S.etal:血清フェリチン値と心筋梗塞・頸動脈病変の進展の関連性が高い: Circulation 96:3300 1997
8. Tuomainen, T.etal:献血回数の多い群は心筋梗塞頻度が低い: B.M.J.314:793 1997
9. lipstein-Gro Bush, K.etal:血清フェリチン値>200ng/ml が心筋梗塞のリスク大: A.J.Nutr69:1231 1999

Biomarker 研究会 事務局

〒211-0063

神奈川県川崎市中原区小杉町 1-403 武蔵小杉 STM ビル 6 階

前田記念腎研究所

武蔵小杉クリニック

事務局 古田 美津子

Tel:[044-711-3221](tel:044-711-3221) Fax:[044-711-0160](tel:044-711-0160)

Mail: sc.furuta@maeda-irr.com