慢性透析患者における骨髓所見とリコンビナント- エリスロポエチンの効果について

松峯 ひろみ 鎌田 真人 田中 久夫 辻野 正隆
高橋 計行 板垣 信生 山本 義久 長谷川 廣文
今田 聰雄 堀内 篤

近畿大学第3内科

(平成1年2月2日受付)

key words : chronic hemodialysis, uremic anemia, recombinant erythropoietin, bone marrow aspiration findings

〈要旨〉

慢性透析患者の貧血の主因はエリスロポエチン (EPO) 産生の減少であるが、その他の様々な因子とも関連があるといわれている。我々はリコンビナント-エリスロポエチン (rEPO) を慢性透析患者に投与し、その効果と、効果に影響をおよぼす因子、並びに骨髓所見について検討した。対象は慢性透析症例 12 例 (男性 6 例, 女性 6 例) である。rEPO 投与により貧血の改善はみだが、ヘマトクリット (Ht) 値の増加が良好な症例と不良な症例が認められた。前者では投与前のフェリチン値が有意に高く投与前 6 か月間の輸血量が多い傾向がみられた。しかし、年齢、性別、透析年数、rEPO 投与量、投与前 Ht 値、血清鉄、クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、副甲状腺ホルモン (C-PTH)、および血清 EPO 値には両者間に有意差はなかった。投与前後で骨髓穿刺吸引法による骨髓組織の採取を施行しえた 3 例の所見を比較すると M/E 比は 2 例で低下、1 例で増加し、一定の傾向は認められなかった。赤芽球分類の比率、鉄芽球比率や鉄芽球内の鉄顆粒の状態にも投与前後で有意の変化は認められなかった。

以上から、透析患者の貧血に rEPO は有効であったが、Ht 値の増加には一定性がなく、効果に影響をおよぼす因子の存在が考えられた。貧血の改善が良好な症例では rEPO 投与開始前のフェリチン値が有意に高かったことから、赤血球造血には豊富な骨髓貯蔵鉄が良好な影響を与えたと考えられた。また rEPO の効果を骨髓所見で判定するのは困難でありその効果を評価するには、赤芽球系前駆細胞における rEPO 反応性の検討も必要だと思われた。

Effect of recombinant erythropoietin and bone marrow aspiration findings in patients with chronic hemodialysis

Hiromi Matsumine, M. D., Masahito Kamata, M. D., Hisao Tanaka, M. D., Masataka Tsujino, M. D., Kazuyuki Takahashi, M. D., Nobuo Itagaki, M. D., Yoshihisa Yamamoto, M. D., Hirofumi Hasegawa, M. D., Akio Imada, M. D., Atsushi Horiuchi, M. D.

Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

Decreased production of erythropoietin is the major cause of anemia in chronic hemodialysis patients. It has been suggested, however, that many other factors influence this anemia. We administered recombinant erythropoietin (rEPO) to chronic hemodialysis patients, and studied its effects and the factors influencing those effects. Bone marrow findings were also examined. The subjects were 12 patients (6 males and 6 females). Anemia was remarkably improved by rEPO. However, the increase in hematocrit (Ht) value was favorable in some patients but not in others. In the former group, the ferritin level before administration was significantly higher than that of the latter group. The amount of blood transfusion during the six months prior to administration tended to be higher in the former group. There were no significant differences between the two groups in age, sex, duration of dialysis, dose of rEPO, Ht value, or other blood biochemical parameters before administration. Marrow tissues were

松峯ひろみ 近畿大学第3内科

〒589 大阪狭山市大野東 377-2 (0723-66-0221)

aspirated by bone marrow puncture before and after medication from three patients. No significant changes

were observed in M/E ratio, erythroblast classification, sideroblast ratio or state of iron granules in sideroblasts.

These results indicate that rEPO is effective for anemia in hemodialysis patients. However, no definite pattern was found in the improvement of Ht value. It is thought, therefore, that certain factors influence the effect of rEPO. Since the ferritin level was significantly higher in patients showing favorable improvement of anemia than in those without such improvement, it is assumed that rEPO has a more favorable effect on erythropoiesis in patients who have a greater capacity to store iron in bone marrow. It was difficult to evaluate the effect of rEPO from findings of bone marrow alone. We consider the combined examination of erythroid progenitor cells to be required for proper evaluation.

緒言

慢性腎不全患者の貧血の主な原因は EPO 産生の減少とされている。しかしその他に尿毒症性物質などの造血抑制や赤血球膜脆弱化因子、鉄および葉酸欠乏、失血、体外循環による赤血球の物理的破壊などの諸因子の影響も考えられている。そこで我々は rEPO を慢性透析症例に投与し、その効果と、効果に影響をおよぼす因子、並びに骨髓所見について検討したので報告する。

対象

透析年数 1～11 (平均 5.8 ± 3.8) 年、年齢 30～72 (平均 41.4 ± 13.7) 歳の慢性透析 12 症例 (男：6，女：6) に rEPO を投与した。表 1 に症例の年齢、性、基礎疾患、透析年数、腎摘の有無、投与前 6 か月間の輸血量を示した。蛋白同化ホルモンの併用は全例で行わなかった。骨髓所見の検討は 12 例全例で行った。症例 11 は出血性胃炎、症例 12 は月経過多による出血症状が rEPO 投与開始前から持続していた。そこでこの 2 例を除外した 10 例を対象として、rEPO の効果と、効果に影響をおよぼす因子を検討した。

対象とした 10 例を 2 群に分けた。すなわち rEPO 投与開始日の透析前の Ht 値を基準として、投与開始後 9 週目に 3 % 以上、さらに 13 週目に 5 % 以上、Ht 値が増加した 7 例 (症例 1～7) を増加良好群 (A 群) とした。一方、9 週目に 3 % 以上、さらに 13 週目に 5 % 以上の Ht 値の増加がみられなかった 3 例 (症例 8～10) を増加不良群 (B 群) とした。症例 9 では 10 週目から急性胃潰瘍による消化管出血がみられたが、自覚症状のなかった 9 週目の Ht 値の増加が、基準とした 3 % 未満であったため B 群とした。症例 5，8，9 では貧血による自覚症状が強いため rEPO 投与開始初期 (4 週以内) にそれぞれ 2 単位ずつの輸血を行った。しかし投与開始前 1 年間の輸血時の Ht 値の変化を参考にして、輸血による Ht 値への影響を補正して検討した。

方法

1. rEPO の投与方法

使用した rEPO は症例 1～4 では KRN 5702 (キリンビール株式会社)、症例 5～12 では EPOCH (中外製薬株

表 1 対象症例

No	年齢 (歳)	性	基礎疾患	透析年数 (年)	腎摘	投与前 6 か月間の 輸血量 (単位)
1	72	F	CGN	9	—	8
2	53	F	CGN	1	—	18
3	36	M	CGN	7	—	16
4	33	M	CGN	6	—	6
5	35	F	CGN	9	—	11
6	37	M	CGN	1	両腎	11
7	33	M	CGN	11	両腎	12
8	61	M	CGN	7	—	12
9	29	F	CGN	1	—	8
10	46	M	CGN	7	—	2
11	30	F	CGN	10	—	18
12	32	F	PCK	1	—	28

CGN：慢性糸球体腎炎，PCK：多発性腎囊胞

表 2 rEPO 投与量

No	1～4 週	5～8 週	9～13 週
1	1,500 (44.1)	3,000 (88.2)	3,000 (88.2)
2	1,500 (31.3)	1,500 (31.3)	1,500 (31.3)
3	1,500 (22.7)	1,500 (22.7)	1,500 (22.7)
4	1,500 (23.1)	3,000 (46.2)	3,000 (46.2)
5	1,500 (30.0)	3,000 (60.0)	3,000 (60.0)
6	1,500 (28.8)	1,500 (28.8)	1,500 (28.8)
7	1,500 (27.8)	1,500 (27.8)	1,500 (27.8)
8	1,500 (33.3)	1,500 (33.3)	1,500 (33.3)
9	1,500 (27.8)	1,500 (27.8)	1,500 (27.8)
10	1,500 (26.8)	3,000 (53.6)	3,000 (53.6)

() 内は単位/体重 kg

式会社) であった。

rEPO は、1,500 単位を透析終了時に週 3 回静注し、4 週間継続した。表 2 に rEPO の投与量を示した。投与開始後 5 週目の Ht 値の増加が投与前値に対して 3 % 未満の症例には 5 週目以後に増量し 3,000 単位とした。しかし血圧上昇および全身状態の改善のみられた 3 症例 (3，8，9) は増量しなかった。投与期間中、鉄剤は投与し

表 3 rEPO 投与開始後の Ht 値 (%)

No	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週
1	18.0	17.8	18.5	20.0	20.1	19.8	21.7	24.6	23.9	25.5	26.6	27.5	29.0
2	19.0	17.0	20.0	19.0	22.0	23.0	24.0	23.0	25.0	26.0	27.0	27.5	29.0
3	19.0	16.5	18.0	18.5	21.0	22.0	21.0	23.0	23.0	25.0	26.5	28.5	27.0
4	21.4	23.9	23.7	24.0	24.3	23.3	25.2	28.3	29.0	30.4	28.2	31.6	32.1
5	13.3	12.8	11.3	12.2	12.8	14.3	15.7	17.2	20.1	20.9	22.6	22.8	26.5
6	19.1	23.9	19.5	24.4	25.1	26.4	25.5	29.0	26.5	27.8	29.5	29.3	33.3
7	21.7	23.0	21.3	24.3	25.6	27.5	27.5	27.1	26.5	27.0	28.1	27.5	27.0
8	18.0	16.2	15.2	18.7	19.7	18.7	19.2	18.2	20.2	19.2	21.7	20.7	20.2
9	21.0	20.5	21.5	22.5	22.5	22.5	22.5	23.5	23.4	18.5	18.0	18.5	20.0
10	21.4	20.8	20.8	21.4	22.7	22.2	21.8	20.4	21.5	20.6	21.0	22.0	22.1

図 1 rEPO 投与後の Ht 値の変化 (投与開始前の値を基準とする)

なかった。血球算定は投与開始後の各週ごとに第1透析日の透析開始前に施行した。また rEPO 投与の副作用と考えられる血圧の上昇やアレルギー症状については透析日ごとに、さらに抗 EPO 抗体産生、および肝機能や電解質などの臨床検査値の異常は4週ごとに検査した。

2. rEPO の効果に影響をおよぼす因子の検討

年齢、性、透析年数、rEPO 投与量、投与前6か月間の輸血量、rEPO 投与開始前の Ht、フェリチン、血清鉄、クレアチニン、BUN、C-PTH および血中 EPO 濃度を rEPO の効果発現に影響をおよぼす因子と考えて、A、B 群間に差があるかどうかを検討した。さらにフェリチンと血清鉄は投与開始後の値についても検討した。

3. 骨髓所見の検討

rEPO 投与開始1～2週前に、対象とした12例全例に穿刺吸引法で胸骨から骨髓液を採取した。症例1、4、11の3症例では、Ht 値の増加が5%を越えた時期に再

度骨髓液を採取した。ただちに塗抹標本を作成し、ライト・ギムザ染色および鉄染色を行った。そして、これから投与開始前に腎性貧血に特徴的な所見(赤芽球系の低形成やマクロファージ内への著明な鉄の取り込みなど)がみられるかどうか調べた。投与開始後に行った3例については、rEPO による骨髓所見の変化を検討した。

結果

1. rEPO の効果

rEPO 投与開始後の Ht 値を表3に、投与開始前の値を基準にした Ht 値の変化を図1に示した。KRN 5702 を投与した症例と EPOCH を投与した症例では Ht 値の変化に有意差はみられなかった。症例5、8、9では開始前6か月間でそれぞれ11、12、8単位の輸血が必要であった。しかし rEPO 開始後施行したのは4週以内にそれぞれ2単位であり、必要輸血量は減少した。その他の症例では rEPO 開始前は2～18単位の輸血が6か月間

表 4 rEPO 投与前の検査成績

No	Ht (%)	Ferritin (ng/ml)	Fe (μ g/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	C-PTH (ng/ml)	EPO (mU/ml)
1	18.0	667	181	6.4	56.0	4.1	13.6
2	19.0	847	191	9.9	74.0	3.0	5.0
3	19.0	2,125	216	12.6	79.5	22.0	8.4
4	21.4	270	59	11.5	54.0	25.6	22.4
5	13.3	6,702	196	7.8	77.8	6.4	NT
6	19.1	1,800	211	10.4	53.5	2.2	11.8
7	21.7	9,989	186	9.9	69.0	4.8	9.1
8	18.0	274	210	9.5	57.0	2.0	14.0
9	21.0	358	184	8.8	59.5	20.0	12.6
10	21.4	360	112	10.9	52.0	1.9	10.4

NT : Not tested

図 2 A群とB群におけるフェリチン値の比較

に行われていたが、開始後には輸血は行われていなかった。これらから rEPO は透析患者の貧血改善に有効ではあったが、投与開始後の Ht 値の変化は一定性がなかった。

rEPO 投与前から高血圧の合併のために降圧薬を用いていた症例 1, 3, 6, 8, 9, 10 の 6 例中、4 例 (症例 1, 3, 6, 8) に Ht 値の増加とともに高血圧の増悪 (投与開始前 $157.0 \pm 18.8/86.5 \pm 5.9$ mmHg, 13 週目 $187.5 \pm 20.1/97.0 \pm 9.5$ mmHg) がみられたため降圧薬の追加や変更を必要とした。これは rEPO の副作用と考えられた。rEPO に対するアレルギー反応の出現、抗体産生、および肝機能や電解質などの臨床検査値の異常は認められなかった。

2. rEPO の効果に影響をおよぼす因子

表 4 に rEPO 投与開始前の検査成績を示した。年齢、性、透析年数、投与前の Ht 値、血清鉄、クレアチニン、BUN、C-PTH、血清 EPO 値には A, B 群間に有意差は認められなかった。図 2 a に示したように、A 群は B 群

より開始前のフェリチン値が有意に高かった。13 週におけるフェリチン値は A 群 $416 \sim 4,929$ ng/ml (平均 $2,734.3 \pm 2,407.5$ ng/ml), B 群 $126 \sim 216$ ng/ml (平均 171.0 ± 63.6 ng/ml), 血清鉄値は A 群 $67 \sim 187$ μ g/dl (平均 160.3 ± 62.6 μ g/dl), B 群 $62 \sim 102$ μ g/dl (平均 82.0 ± 28.3 μ g/dl) で投与前値に比べて低下していた。図 2 b, c に示したように A 群では B 群よりも開始後のフェリチン値の減少が大きい傾向があった。投与前 6 か月間の輸血量は、A 群 11.7 ± 4.2 単位、B 群 7.3 ± 5.0 単位で、A 群で多い傾向にあった。rEPO 投与量は、A, B 群間に有意差はなかった。rEPO の増量をした 4 症例のうち症例 1, 4, 5 では、増量後は前と比べて有意に Ht 値の増加が大きかったため増量による効果があったと考えた。しかし症例 10 では増量による効果は認められなかった。

3. 骨髓所見

投与前の骨髓所見は赤芽球系の増殖、分化が不良で、マクロファージ内への鉄の取り込みが著明であるなど、腎性貧血に特徴的な所見がみられた。しかし症例 9 では

表 5 rEPO 投与前後の骨髓における赤芽球の分類 (%)

No	rEPO	前赤芽球	好塩基性赤芽球	多染性赤芽球	正染性赤芽球
1	投与前	0.5	13.9	82.2	3.4
	投与後	—	6.7	85.5	7.7
4	投与前	—	6.0	88.0	6.0
	投与後	—	8.6	88.1	3.3
11	投与前	0.2	3.2	86.9	9.7
	投与後	0.2	3.9	74.1	21.8

表 6 rEPO 投与前後の骨髓における鉄芽球の分類 (鉄芽球中の鉄顆粒の数による分類) (%)

No	rEPO	—	1~3 個未満	3~5 個未満	5~10 個未満	10 個以上
1	投与前	2.6	38.8	52.6	6.0	—
	投与後	53.3	38.0	6.3	0.5	—
4	投与前	53.6	43.5	2.9	—	—
	投与後	50.0	39.9	8.1	2.0	—
11	投与前	45.0	42.4	9.4	2.6	0.5
	投与後	19.2	52.7	22.6	7.0	0.5

血球の三系統ともに成熟障害像を示していた。A群とB群で M/E 比や鉄芽球比率に差は認めなかった。一方、投与後の骨髓所見は M/E 比は 3 例中 2 例で低下 (症例 4 : 投与前 5.0, 投与後 3.6, 症例 11 : 投与前 5.5, 投与後 2.9) し、赤芽球系の占める比率は増加した。しかし症例 1 では、末梢血の Ht 値の増加は良好であるにもかかわらず M/E 比は上昇 (投与前 3.2, 投与後 5.2) した。表 5 に赤芽球分類の比率を示した。これからは前、好塩基性、多染性、正染性赤芽球の比率は投与前後では一定の傾向が認められなかった。赤芽球中に占める鉄芽球の比率は症例 1 : 開始前 72%, 開始後 37%, 症例 4 : 開始前 30%, 開始後 47%, 症例 11 : 開始前 43%, 開始後 82% で、症例 4 と 11 では投与後むしろ増加していた。表 6 に示したように、鉄芽球内の鉄顆粒の分布も一定の傾向を示さなかった。

考案

透析患者の貧血に対しては食事療法や鉄、ビタミンおよび蛋白同化ステロイドの投与などが行われてきた。しかし効果の不十分な例も多く、結局、輸血に頼らざるを得ないのが現状であった。しかし輸血療法は効果が一時的であり、感染、鉄沈着、アレルギー反応など副作用も多い。さらに透析患者においても EPO-Ht フィードバック系は残存しており、輸血を行うことで、むしろ血清 EPO や網状赤血球が低下することから¹⁾、骨髓造血能を抑制する可能性もある。

腎性貧血の原因として EPO 産生欠乏、赤血球寿命短縮、尿毒素による赤血球造血の抑制のほかに、鉄や葉酸

の欠乏、アルミニウム中毒、副甲状腺機能亢進症由来の線維性骨炎に基づく骨髓機能不全などが考えられている²⁾。主因は EPO 産生欠乏であるが、腎不全患者では血中 EPO は正常範囲を示す例が多く、貧血の程度に比して相対的な EPO 産生の欠乏が存在するといわれている²⁻⁶⁾。

1985 年に EPO の遺伝子のクローニングと rEPO の産生に成功し^{7,8)}、大量生産が可能となり rEPO の臨床応用が諸施設で開始されている⁹⁻¹¹⁾。これらの rEPO 投与例では速やかな貧血の改善が報告されている。我々も、rEPO に対する反応が不良であった症例でも輸血量の減少などの貧血改善効果を認めた。

副作用として高血圧の増悪^{9,10)}、シャント閉塞、脳血栓などの血管障害⁹⁾、高カリウム血症⁹⁾、間接ビリルビンの増加⁹⁾、一過性の感冒様症状⁹⁾などが報告されている。我々も高血圧の増悪を 4 例に認めたが、Eschbach ら¹⁰⁾が報告したような高血圧性脳症様の症状は認めなかった。彼らは高単位の rEPO を投与しており、Ht 値の増加が我々の例に比べて急速であった。このことから、投与量を調節しながら時間をかけて貧血の改善をはかることが重篤な副作用の出現防止に役立つと思われる。

Ht 値の増加が良好な症例 (A 群) と不良な症例 (B 群) がみられたため、これを 2 群に分けてその原因を検討した。両群のそれぞれの症例に投与された rEPO 量 (体重当り) は同じ量ではなかったため、効果の詳細な比較はできなかった。Eschbach ら¹⁰⁾は、Ht 値を維持するための rEPO 必要量は 25~100 単位/kg (週 3 回投与) と個

人差があり、rEPO の投与量に依存して Ht 値が増加すると報告している。従って B 群も rEPO の投与量を増量すれば A 群と同様の良好な反応が得られた可能性も否定できない。しかし、比較的少ない投与量でも反応が良好な例、反応が悪いため投与量を増加させる必要があった例、および反応良好群とほぼ同じ量を投与しても Ht 値の増加が不良な例があった。以上の事実から、rEPO の効果に影響を与える因子が存在しているのではないかと考えた。

A 群の rEPO の投与開始前のフェリチン値は B 群よりも有意に高かった。フェリチンは貯蔵鉄量を反映するとされている¹²⁾。さらに A 群は rEPO 投与開始後のフェリチン値の減少率が大きい傾向がみられた。これは、網内系細胞などから赤血球へ鉄の移動があったためと考えられ、Ht 値の順調な増加と一致していた。また慢性透析患者のフェリチン値は過去の輸血量と相関するといわれている¹²⁾。我々の症例でも、A 群は投与前 6 か月間の輸血量が多い傾向がみられた。従って骨髓中の貯蔵鉄の量が、赤血球造血に影響を与えることを示唆していると思われる。

Casati ら⁹⁾は年齢、透析年数、血清 EPO 値、および副甲状腺ホルモンは rEPO の反応性に影響を与えなかったと報告している。我々はこのほかに性別、投与前の Ht 値、血清鉄、クレアチニン、BUN についても検討したが rEPO の反応性に影響はないようであった。

症例 9 以外の例の rEPO 投与前の骨髓所見は赤芽球系のみの低形成像や成熟抑制像が認められた。これは腎性貧血の骨髓所見として知られている像と同様の所見であった。そして A 群と B 群に差はみられなかった。長期透析例では骨髓は全細胞成分の低形成像を呈する¹³⁾といわれているが、症例 9 の透析年数は 1 年であり他の症例とは違った血球三系統の抑制像を示した。従って投与前の骨髓像から、rEPO の反応性を予測することは困難と思われた。しかし症例 9 のように、なんらかの原因で三系統の成熟抑制像を示す例では、rEPO に対する反応が不良となる可能性が考えられた。

投与後の骨髓所見として M/E 比の低下、鉄芽球比率の減少、鉄芽球内の鉄顆粒数の減少を予想していたが、一定の傾向は見られなかった。これは投与開始後の骨髓採取時期が一定していなかったことが影響をおよぼしている可能性が考えられた。EPO は BFU-E (burst forming unit-erythroid)、CFU-E (colony forming unit-erythroid) に働いてその分化増殖を促進させることがわかっている¹⁴⁾。赤芽球分類の比率に、投与前後で一定の傾向が見られなかったことから、rEPO は BFU-E や CFU-E よりも分化した赤芽球系細胞にはほとんど影響

をおよぼさなかったことが我々の症例でも示された。

慢性腎不全患者の骨髓細胞における EPO 反応性は保持されている^{3,15)}ので、rEPO の効果は以前から期待が持たれていた。しかし rEPO の投与後の Ht 値の増加の程度に一定性がない理由を骨髓に求めるためには、骨髓の塗抹染色標本によって判定することでは困難である。そのためには赤芽球系前駆細胞である、BFU-E や CFU-E の EPO 反応性や EPO レセプターについて検討する必要があると思われた。

rEPO 投与後の Ht 値の上昇の程度に一定性がみられない原因として造血抑制因子の存在、造血に必要な材料(特に鉄)の欠乏、骨髓の EPO 反応性の低下が考えられている。今回の我々の検討では、これらの原因を考察するには不十分であった。しかし rEPO を用いた適切な治療をするために、また腎性貧血の成因を解明するためにも今後さらに骨髓における造血の検討が必要と思われた。

結論

1. 慢性腎不全患者に rEPO を投与し、貧血の改善効果がみられたが、Ht 値の増加が良好な症例と不良な症例がみられ、効果に影響をおよぼす因子の存在が考えられた。

2. 貧血の改善が良好な症例の rEPO 投与開始前のフェリチン値は、不良な症例より有意に高く、骨髓貯蔵鉄の量は rEPO の効果に影響を与えると考えられた。

3. rEPO の効果を骨髓所見で判定するのは困難であり、反応性の相違の比較には、赤芽球系前駆細胞などの検討が必要と思われた。

本論文の要旨は第 33 回日本透析療法学会総会で発表した。

文献

- 1) Walle AJ, Wong GY, Clemons GK, Garcia JF, Niedermayer W : Erythropoietin-hematocrit feedback circuit in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 31 : 1205-1209, 1987
- 2) Eschbach JW, Adamson JW : Anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 28 : 1-5, 1985
- 3) Zucker S, Lysik RM, Mohammad G : Erythropoiesis in chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 88 : 528-535, 1976
- 4) McGonigle RJS, Boineau FG, Beckman B, Ohene-Frempong K, Lewy JE, Shadduck RK, Fisher JW : Erythropoietin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. *J Lab Clin Med* 105 :

- 449-458, 1985
- 5) 千葉省三：腎疾患と貧血. *Pharma Medica* 5 : 85-89, 1987
 - 6) 溝口秀昭：腎不全と貧血. *臨床医薬情報* 5 : 95-97, 1986
 - 7) Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai PH, Goldwasser E : Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 7580-7584, 1985
 - 8) Jakob K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313 : 806-810, 1985
 - 9) Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Ponticelli C : Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295 : 1017-1020, 1987
 - 10) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
 - 11) Schaefer RM, Kurner B, Zech M, Heidland A : Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin. *Dtsch Med Wschr* 113 : 125-129, 1988
 - 12) Moreb J, Popovtzer MM, Friedlaender MM, Konijin AM, Hershko C : Evaluation of iron status in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 35 : 196-200, 1983
 - 13) Kuroyanagi T : Anemia associated with chronic renal failure, with special reference to kinetics of erythron. *Acta Haem Jpn* 24 : 156-175, 1961
 - 14) 浦部晶夫, 高久史麿：エリスロポエチン. *医学のあゆみ* 127 : 592-597, 1983
 - 15) Urabe A, Chiba S, Kosaka K, Takaku F : Response of uraemic bone marrow cells to erythropoietin in vitro. *Scand J Haematol* 17 : 335-340, 1976