

HCV 抗体陽性血液透析患者に対する鉄剤静注療法の意義

栗原 功* 齊藤喬雄**

Significance of parenteral iron administration for HCV-positive hemodialysis patients

Isao KURIHARA* and Takao SAITO**

* Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital, Miyagi,

** Department of Internal Medicine,

Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Background : It is well recognized that parenteral iron administration is recommended for hemodialysis (HD) patients treated with rHuEPO. On the other hand, hepatic iron concentration increases in chronic hepatitis C, and iron reduction improves serum transaminase levels in these patients.

Methods : We compared the rHuEPO doses with hematological parameters in HCV-positive (n=7) and HCV-negative (n=32) HD patients when parenteral low-dose iron was administered for one year (target ferritin level : 200~300ng/ml, target hematocrit level : 30~33 %).

Results : None of the parameters was significantly different between the groups at the start of the study. One year later, levels of hematocrit and serum ferritin significantly increased compared with those at the start in each group (HCV-positive group : $28.0 \pm 2.7 \rightarrow 31.3 \pm 1.5$ %, $p < 0.01$, $119.3 \pm 171.9 \rightarrow 303.3 \pm 77.7$ ng/ml, $p < 0.05$, respectively, HCV-negative group : $26.8 \pm 2.2 \rightarrow 30.0 \pm 3.5$ %, $p < 0.01$, $69.8 \pm 100.5 \rightarrow 278.4 \pm 66.4$ ng/ml, $p < 0.01$, respectively). Serum transaminase levels were not significantly different between the start and end points in the HCV-positive group, but 2 patients showed an increase in these levels. In the HCV-negative group, the rHuEPO dose at the end point was significantly reduced compared with that at the start ($4,875 \pm 2,089 \rightarrow 4,031 \pm 2,203$ IU/W, $p < 0.05$). In the HCV-positive group, however, it was difficult to reduce the rHuEPO dose in order to maintain the target hematocrit level ($4,071 \pm 1,134 \rightarrow 3,857 \pm 1,464$ IU/W, NS).

Conclusion : We suggested that rHuEPO should be used together with parenteral iron administration, even in HCV-positive HD patients, because it is safe at low doses under careful observation.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 389-395.

Key words : hepatitis C virus (HCV), chronic hepatitis, recombinant human erythropoietin (rHuEPO), parenteral iron administration, hemodialysis

緒 言

最近、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin : rHuEPO) 投与中の維持透析患者に対する鉄剤投与の重要性が認識され、広く普及してきている。この際、経口鉄剤の有効性には限界があるとされ、静注用鉄剤の使用が推奨されている¹⁻³⁾。高価な

rHuEPO をより効果的に使用するために比較的安価な静注用鉄剤の投与を行うことは、医療経済上も重要と考えられる。

一方、透析患者で高頻度に合併する C 型慢性肝炎では肝組織への鉄の過剰沈着が問題視されており、鉄由来の酸化ストレスを介して肝障害の持続、進展に関与することが示唆されている^{4,5)}。実際、瀉血療法により本症患者のト

* 宮城野病院内科, ** 福岡大学医学部第 4 内科

(平成 14 年 2 月 25 日受理)

Table 1. Characteristics of the patients groups

	HCV-positive Group	HCV-negative Group	p value
Number of patients	7	32	
Age (yr)	61.0±14.3	65.1±10.1	NS
Gender (M/F)	3/4	12/20	NS
Duration of HD (months)	146.0±98.6	49.3±42.2	<0.01
Cause of renal failure (DM/non DM)	2/5	15/17	NS

HD : hemodialysis, DM : diabetes mellitus, NS : not significant

ランスアミナーゼが低下すると報告されている^{6,7)}。

そこで今回われわれは、rHuEPO 投与中の C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) 抗体陽性血液透析患者に対する鉄剤静注療法の功罪を HCV 抗体陰性患者と比較検討したので報告する。

対 象

対象は、宮城野病院にて維持透析を施行している血液透析患者 39 例であり、このうち EIA 法による第 3 世代 HCV 抗体陽性患者は 7 例、HCV 抗体陰性患者が 32 例である。超音波または腹部 CT 上明らかな、また上部消化管検査で食道静脈瘤を呈する肝硬変患者、観察期間中に高度の急性感染症や消化管出血を合併した患者、慢性炎症性疾患 (悪性腫瘍を含む) を合併した患者は除外した。

患者背景については Table 1 に示すごとく、HCV 抗体陽性群、陰性群の 2 群間で年齢、男女比、原疾患 (糖尿病、または非糖尿病) については有意差は認められなかったが、透析歴に関しては HCV 抗体陽性群では陰性群に比較して有意に長期間であった。

方 法

観察期間は 1999 年 5 月から 2000 年 5 月までの 1 年間とし、目標となる血清フェリチン値を 200~300 ng/ml に設定した鉄剤静注療法の開始前、開始後 (1 年後) で HCV 抗体陽性群、陰性群の 2 群について薬剤投与量、検査成績を検討した。本研究における血清フェリチン値は NKF-DOQI, EDTA/ERA のガイドラインを参考とし^{1,2)}、かつ鉄過剰による副作用を考慮し安全域を見込んで上記のごとく設定した。

本研究開始時の 1999 年 5 月には血清フェリチン値が 100 ng/ml 以下で主治医が鉄不足と判断したときに鉄剤を透析毎 5~10 回連続で静注する方法で補充していた。本研

究開始時点では、血清フェリチン値が 100 ng/ml 以下の症例は HCV 抗体陽性群で 7 例中 5 例、HCV 抗体陰性群で 37 例中 31 例と、両群とも鉄欠乏状態と考えられる症例が多数を占めていた。

その後、血清フェリチン値 200~300 ng/ml を目標として、既報を参考に以下の基準に従い鉄剤静注療法を施行した^{8,9)}。すなわち、血清フェリチン値 100 ng/ml 以下では鉄剤 (含糖酸化鉄) 40 mg を透析毎静注、100~200 ng/ml では 40 mg を月 6 回、計 240 mg/月、200~300 ng/ml では 40 mg を月 2 回、計 80 mg/月、300 ng/ml 以上では中止とした。ほとんどの症例では開始当初は連続的に鉄剤は投与されたが、数カ月以内に血清フェリチン値は安定化しほぼ平均 80 mg/月の投与量にて維持された。鉄剤静注療法開始 1 年後の 2000 年 5 月の結果を開始後の成績とした。ヘマトクリット値 (Ht 値) の目標値は 30~33% とし、適宜 rHuEPO 投与量を変更した。

検討項目は Ht 値、血清鉄、トランスフェリン飽和率 (transferrin saturation : TSAT)、血清フェリチン値、AST (GOT)、ALT (GPT)、コリンエステラーゼ (cholinesterase : ChE)、血清アルブミン値、血小板数、1 週当たりの rHuEPO 投与量、1 カ月当たりの鉄剤静注量の 11 項目とした。HCV 抗体陽性例では、HCV グルーピング (HCV セロタイプ) (EIA 法)、HCV-RNA 量 (分岐 DNA プローブ法、正常値 0.5 Meq/ml 未満)、HCV コア蛋白 (EIA 法、正常値 8 pg/ml 未満) (いずれもシオノギバイオメディカル 東京ラボラトリー) についても併せて検討した。

本研究はヘルシンキ宣言 (2000 年、エジンバラ修正) の精神に基づいて行われ、対象となった患者全例に鉄剤静注療法の必要性、副作用について説明し、同意を得た。

成績はすべて平均±標準偏差で表し、統計学的処理としては HCV 抗体陽性群、陰性群の 2 群間の検定には unpaired Student-t 検定または Welch-t 検定、および χ^2 検定を用い、同一群での鉄剤静注療法開始前後の検定には paired Student-t 検定を用いた。また、2 群間の相関につ

Table 2. Characteristics of HCV-positive patients at the start of this study

Patient	Age (yr)	Gender	Duration of HD (months)	Cause of renal failure	HCV serotype	HCV-RNA (bDNA, Meq/ml)	HCV core protein (pg/ml)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)
No. 1	65	F	2	CGN	2	3.0	352.3	14	8
No. 2	59	F	264	CGN	1	46.0	1,132	18	14
No. 3	77	M	205	DM	1	<0.5	<8	14	13
No. 4	65	M	144	DM	1	<0.5	<8	6	4
No. 5	50	M	183	CGN	1	4.8	269.3	11	11
No. 6	75	F	203	CGN	1	2.7	136.6	29	32
No. 7	36	F	21	CGN	2	9.2	291.7	15	25

HD : hemodialysis, CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus

Table 3. Laboratory findings and medical doses in HCV-positive group in the study

Variable	At baseline	At one-year follow-up	p value
Ht (%)	28.0±2.7	31.3±1.5	<0.01
Serum iron ($\mu\text{g/dl}$)	40.1±17.2	56.4±21.4	NS
TSAT (%)	17.3±10.1	27.8±8.3	<0.05
Serum ferritin (ng/ml)	119.3±171.9	303.3±77.7	<0.01
AST (IU/l)	15.3±7.1	17.1±6.2	NS
ALT (IU/l)	15.3±9.8	18.6±13.2	NS
ChE (IU/l)	222.1±69.4	207.9±56.9	NS
Serum albumin (g/dl)	4.0±0.2	3.9±0.2	NS
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	15.1±4.5	13.3±3.0	NS
rHuEPO dose (IU/W)	4,071±1,134	3,857±1,464	NS
Iron supplement dose (mg/M)	57.1±151.2	102.9±60.5	NS

NS : not significant

いては Pearson の相関関係を用いた。危険率 5%以下を有意差ありと判定した。

結 果

研究開始時の HCV 抗体陽性群の患者背景、HCV セロタイプ、HCV-RNA 量、HCV コア蛋白、AST、ALT について Table 2 に示した。HCV 抗体陽性群中 2 例では HCV-RNA 量は分岐 DNA 法では測定感度以下であったが、セロタイプはいずれも 1 型と判定し得たことから、今回対象となった HCV 抗体陽性患者はいずれも HCV 持続感染例と考えられた。

研究開始時には、トランスアミナーゼを含むすべての検討項目において HCV 抗体陽性群、陰性群の 2 群間で有意差は認められなかった。1 年間の鉄剤静注療法後には、HCV 抗体陽性群において陰性群と比較して AST は有意に高値 (17.1 ± 6.2 vs. 12.8 ± 5.4 IU/l, $p < 0.05$)、血小板数は有意に低値 ($13.3 \pm 3.0 \times 10^4$ vs. $17.4 \pm 5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, $p < 0.05$)

となった。他の項目には両群間で有意差は認められなかった (Table 3, 4)。

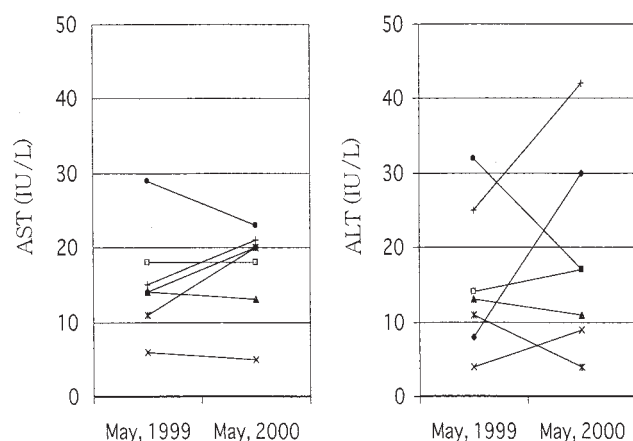
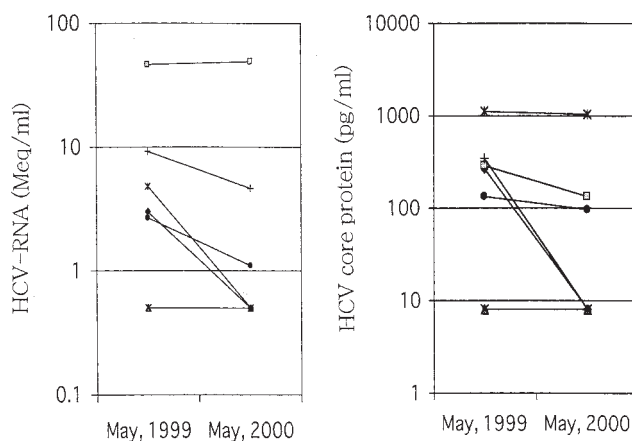
各群の鉄剤静注療法の前後の成績を比較すると、HCV 抗体陽性群では鉄剤静注療法後に Ht 値、TSAT、血清フェリチン値は有意に上昇した。血清鉄、rHuEPO 投与量、鉄剤投与量は本法の前後で有意差は認められなかった。また、肝炎の関連因子である ChE、血清アルブミン値、血小板数も本法の前後で有意な変化は認められなかった (Table 3)。HCV 抗体陽性群 7 例中 2 例において経過中にトランスアミナーゼの上昇が認められ、これらの症例では肝庇護剤 (強力ネオミノファーゲンシー® : SNMC) の投与が必要となったが、いずれも SNMC 投与によりトランスアミナーゼは低下し、その維持が可能であった (Table 2 の No. 1 と No. 7)。また、これらの症例を含め本法の前後で AST、ALT の有意な上昇はなく (Fig. 1)、陽性群全例において HCV-RNA 量、HCV コア蛋白の増加は認められなかった (Fig. 2)。

一方、HCV 抗体陰性群では鉄剤静注療法により Ht 値、

Table 4. Laboratory findings and medical doses in HCV-negative group in the study

Variable	At baseline	At one-year follow-up	p value
Ht (%)	26.8±2.2	30.0±3.5	<0.01
Serum iron ($\mu\text{g/dl}$)	43.8±19.6	59.2±24.0	<0.01
TSAT (%)	18.5±8.1	30.7±11.0	<0.01
Serum ferritin (ng/ml)	69.8±100.5	278.4±66.4	<0.01
AST (IU/l)	12.2±7.2	12.8±5.4	NS
ALT (IU/l)	8.9±5.2	10.8±5.4	<0.05
ChE (IU/l)	212.9±41.5	216.6±52.9	NS
Serum albumin (g/dl)	3.9±0.4	3.9±0.4	NS
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.4±5.9	17.4±5.4	NS
rHuEPO dose (IU/W)	4,875±2,089	4,031±2,203	<0.05
Iron supplement dose (mg/M)	42.5±134.4	75.0±53.5	NS

NS : not significant

**Fig. 1. Changes of AST and ALT levels in HCV-positive patients****Fig. 2. Changes of HCV-RNA and HCV core protein levels in HCV-positive patients**

血清鉄, TSAT, 血清フェリチン値は有意に上昇し, rHuEPO 投与量は有意に減量された。AST, 血清アルブミン値, 血小板数などに変化はないものの, ALT は有意に上昇した (Table 4)。

HCV 抗体陽性群において, HCV ウイルス量とトランスアミナーゼ上昇の相関の有無を検討したが, 鉄剤静注療法前 HCV-RNA 量と同時期の ALT ($r=0.03$, $p=0.96$), 前 HCV-RNA 量と前後の ALT の差 (鉄剤静注療法後 ALT-前 ALT) ($r=0.05$, $p=0.91$), 前後の HCV-RNA 量の差 (鉄剤静注療法後 HCV-RNA 量-前 HCV-RNA 量) と前後の ALT の差 ($r=-0.18$, $p=0.72$) いずれの群間でも有意の相関は認められなかった。

症 例

経過中にトランスアミナーゼの上昇が認められ, 肝底護剤の投与が必要となった HCV 抗体陽性患者の 1 例を呈示する (Table 2 の No. 1) (Fig. 3)。症例は 65 歳女性, 1999 年 3 月に慢性糸球体腎炎 (腎生検は未実施) を原疾患として血液透析導入となった。TSAT 12.7%, 血清フェリチン値 38 ng/ml と鉄欠乏状態と考えられたため前述した方法に従い鉄剤静注を開始した。HCV セロタイプは 2, このとき HCV-RNA 量 3.0 Meq/ml, HCV コア蛋白は 352.3 pg/ml であった。7 月には血清フェリチン値は目標値に達し, その後は 0~80 mg/月と少量の鉄剤静注が行われていたが, 2000 年 3 月の定期採血で突然 ALT 106 IU/l と上昇したため SNMC 40 ml の透析毎の静注 (120 ml/週) を開始した。徐々に ALT は低下したためいったん休止したとこ

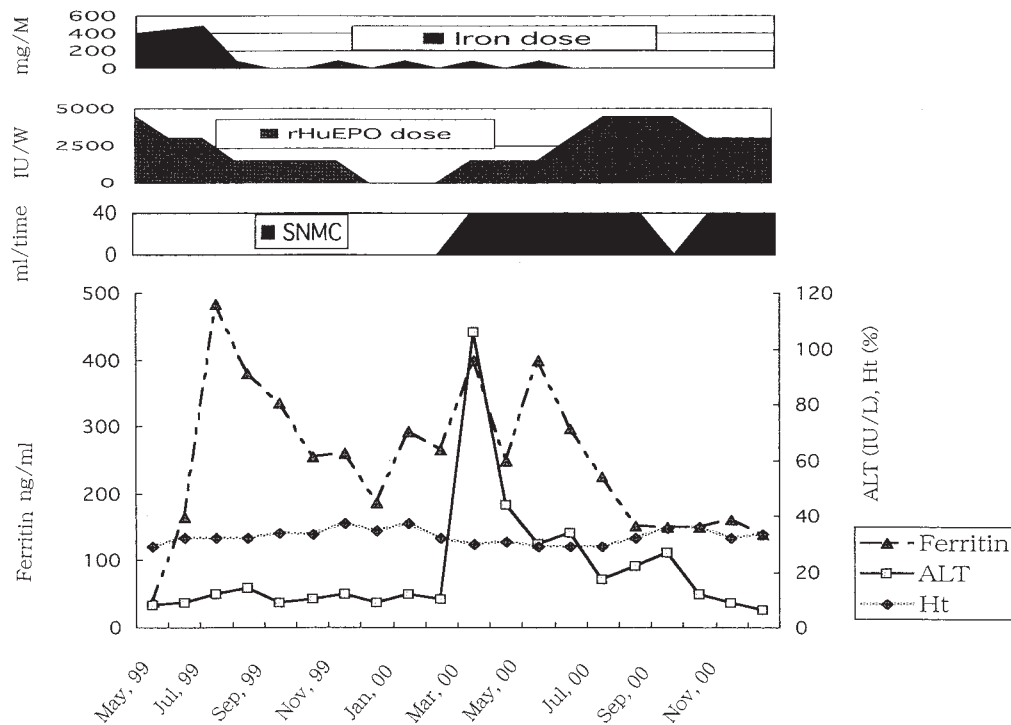


Fig. 3. Clinical course of HCV-positive patient treated with SNMC

ろ、再上昇がみられた。1年後のHCV-RNA量は0.5 Meq/ml以下、HCVコア蛋白は28.4 pg/mlとHCVウイルス量は減少していた。SNMCを再投与し継続したところ、ALTは再度低下しその維持が可能となっている。

考 察

1999年末の日本透析医学会統計調査資料によると、血液透析患者のHCV抗体陽性率は16.1%、HCV-RNA陽性率は8.2%と報告されている¹⁰⁾。陽性例は男性、30~75歳の中高齢層、透析歴が長い症例が多いとされるが¹⁰⁾、今回の研究では透析期間のみHCV抗体陽性群で有意に長期間であった。HCV抗体陽性群7例中5例が10年以上の長期透析例であり、輸血の既往の有無については患者の記憶が曖昧で検討できなかったが、rHuEPO開始前の腎性貧血に対する輸血の影響がうかがわれた。

透析患者においてはAST、ALTが比較的低値であり、C型慢性肝炎患者であっても正常値内にとどまることが多いとされる¹¹⁾が、1999年末の統計調査によると、肝硬変、肝癌患者は各々2.1%、0.6%と一般人口と比較して決して低率ではなく¹⁰⁾、肝炎の進行には十分な注意が必要である。

C型慢性肝炎に対する現在の治療の中心は、透析患者で

あってもインターフェロン療法であるが、インターフェロンはその副作用のため必ずしも適応症例の全例に投与できないこと、HCVの陰性化は少数にとどまることなどが知られる¹²⁾。これらの症例では、トランスアミナーゼをできるだけ低下させて、肝障害の進展を遅らせることが治療の目標となる。C型慢性肝炎患者では肝組織への鉄の過剰沈着が認められ、肝細胞障害、脂肪変性、線維化、発癌などの各段階に鉄依存性の酸化ストレスが関与することが指摘されている^{13,14)}。また、血液透析患者においてもHCV抗体陽性例では血清フェリチン値とAST、ALTには有意の正相関が認められると報告されている¹⁵⁾。これらを背景に、瀉血療法単独、またはインターフェロンとの併用療法が試みられ、HCV-RNA量の低下はみられないもののトランスアミナーゼの低下が認められることが報告されており^{5,7,16)}、C型慢性肝炎の治療の選択肢の一つとなっている。

しかし一方で、rHuEPO投与中の維持透析患者に対する静注用鉄剤の使用が推奨されていることから^{1~3)}、HCV抗体陽性透析患者に対する鉄剤静注療法の是非を検討することは重要と思われる。今回、1年間にわたる鉄剤静注療法によりHCV抗体陽性血液透析患者であっても、AST、ALT、血小板数、HCV-RNA量などの有意の悪化は認められなかった。また、トランスアミナーゼが上昇した2例

でも肝庇護剤の投与により速やかにトランスアミナーゼは低下した。以上より、肝生検のない今回の研究では限界はあるものの、十分な観察下であれば鉄剤静注療法の危険性は短期的には低いと考えられる。

HCV 抗体陽性群 7 例中 2 例においてトランスアミナーゼ上昇が認められたが、HCV-RNA 量と ALT の間に相関はなかった。一方で、これら 2 例はいずれも女性であること、HCV セロタイプが 2 であること、透析歴が短いなどの特徴がみられた。鉄剤投与により肝障害が進行しやすいグループがあるのか、単なる偶然であるのか、今後症例を蓄積し検討する必要がある。また、原因は明らかではないものの、血清 ALT 値は HCV 抗体陰性群において有意に上昇していた。以上より、鉄剤静注に際しては HCV 抗体陽性の有無にかかわらず注意深い観察が必要と考えられる。

鉄剤静注療法により両群とも有意に Ht 値は上昇したものの、rHuEPO 投与量は HCV 抗体陰性群でのみ有意に減量され、陽性群では前後で有意差はなかった。少数例での検討であること、両群の患者背景の違いによる可能性もあるが、C 型慢性肝炎症例では障害された肝細胞より細胞内に含有されたフェリチンが放出されるため血清フェリチン値が高値を示し、過大評価される可能性が指摘されている¹⁷⁾。このため、HCV 抗体陽性患者では rHuEPO の効果を十分に引き出すために、基準となる血清フェリチン値を陰性患者に比較して高めに設定すべきとの報告もなされている¹⁸⁾。しかし、C 型慢性肝炎における肝組織への鉄沈着、さらに透析患者においても鉄の過剰投与による酸化ストレス¹⁹⁾、感染症²⁰⁾、死亡率増加²¹⁾などが問題になっている現状も考慮すべきであり、早急に目標血清フェリチン値の設定がなされることを期待する。

高騰を続ける国民総医療費のなかでも透析医療が高い割合を占めている現状を考慮すると、高価な rHuEPO はより効果的に使用する必要がある。この際、rHuEPO 抵抗性貧血の最大の原因は鉄欠乏状態であり、比較的安価な静注用鉄剤の投与を行うことは医療経済上も重要である。今後多数例での長期的な観察が必要であるが、今回の検討からは、HCV 抗体陽性血液透析患者であっても十分な観察下であれば鉄剤静注療法の危険性は低いと考えられた。

結 語

HCV 抗体陽性血液透析患者であっても十分な監視下での鉄剤静注療法の短期的危険性は低く、医療経済上も

rHuEPO と併せて鉄剤投与は行われるべきと考えられる。

本論文の要旨については第 98 回日本内科学会講演会(於横浜)、および The second international congress on uremia research(於奈良)にて発表した。

文 献

1. NKF Anemia Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30(Suppl 3) : S192-240.
2. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14(Suppl 5)S1-50.
3. Drueke TB, Barany P, Cazzola M, Eschbach JW, Grutzmacher P, Kaltwasser JP, Macdougall IC, Pippard MJ, Shaldon S, van Wyck D. Management of iron deficiency in renal anemia : guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *Clin Nephrol* 1997 ; 48 : 1-8.
4. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 2108-13.
5. Shedlofsky SI. Role of iron in the natural history and clinical course of hepatitis C disease. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 349-55.
6. Herrera JL. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3571-5.
7. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 986-8.
8. Kurihara I, Saito T, Nakayama K, Sato H. Intravenous low-dose iron administration in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephron* 1998 ; 80 : 369-70.
9. Kurihara I, Soma J, Nakayama K, Sato H, Saito T. Intravenous low-dose iron administration in hemodialysis patients treated with erythropoietin : one-year follow-up study. *Nephron* 2000 ; 86 : 200-1.
10. 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況(1999 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 2001 ; 34 : 1-31.
11. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HF. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 308-15.
12. Chan TM, Wu PC, Lau JYN, Lok ASF, Lai CL, Cheng IKP. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ;

- 12 : 1414-9.
13. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E, Burra P, Floreani A, Cecchetto A, Naccarato R. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 449-56.
 14. Barbaro G, Di Lorenzo G, Ribersani M, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, Grisorio B, Barbarini G. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 774-82.
 15. Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, de Sequera P, Casado S, Carreno V. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1792-6.
 16. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, Levine RA, Fiarman G, Thiim M, Tavill AS, Bonkovsky HL. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C : results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000 ; 31 : 730-6.
 17. Abdalla AH, Owda AK, Fedail H, Popovich WF, Mousa D, Al-Hawas F, Al-Sulaiman M, Al-Khader AA. Influence of hepatitis C virus infection upon parenteral iron and erythropoietin responsiveness in regular haemodialysis patients. *Nephron* 2000 ; 84 : 293-4.
 18. Hung KY, Wu DJ, Wu KD, Chen WY, Tsai TJ. Serum ferritin level required for adequate response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2709-10.
 19. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2680-7.
 20. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 655-63.
 21. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 564-72.