

エポエチン ベータ ペゴル (C.E.R.A.) 投与後の 造血および鉄動態について —投与 3 か月後までの検討—

葉山 修陽¹ 栗原 怜¹ 石原 力¹ 青木 路子²
飯野 靖彦²

¹さいたまつきの森クリニック ²日本医科大学腎臓内科

キーワード：血液透析, C.E.R.A., TSAT, フェリチン値, ヘプシジン-25

〈要旨〉

エポエチン ベータ ペゴル (C.E.R.A.) は従来の赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) と比較すると血中半減期は長く、造血が長時間持続するため、貧血改善、鉄動態に与える影響もこれまでの ESA と異なる可能性がある。今回、C.E.R.A. 初回投与後 4 週間および 4 週間隔で 2 回投与し 12 週間までの貧血改善、鉄動態につき検討した。対象：安定している維持透析患者 8 名で、ESA の切り替えはエポエチン ベータ (EPO β) 投与量 4,500 IU/週未満は C.E.R.A. 100 μ g, 4,500 IU/週以上は C.E.R.A. 150 μ g をそれぞれ 28 日間隔で 3 回反復静脈内投与した。方法：C.E.R.A. 初回投与時は投与前, 投与後 2, 4, 7, 14, 21 および 28 日目, 2 および 3 回目投与時は投与後 14 および 28 日目に血中 EPO 濃度, 血清鉄, TSAT, フェリチン値, ヘプシジン-25 濃度, 網状赤血球数および Hb 濃度を測定した。結果：C.E.R.A. 投与後, 血中 EPO 濃度は 14 日目まではベースライン値に対して有意な上昇を示し ($p < 0.05$, 以下同様), 血清鉄, TSAT およびフェリチン値は低下傾向を示し, ヘプシジン-25 濃度は 2 日目で有意な低下を示した。網状赤血球数も 7 日目までは有意な上昇を示し, Hb 濃度は 7 日目のみで有意な上昇を示した。各指標は 28 日目にはベースライン値に復し, 2 回目および 3 回目投与後も同様に推移した。結論：EPO β 週あたり投与量 4,500 IU/週未満は C.E.R.A. 100 μ g, 4,500 IU/週以上は C.E.R.A. 150 μ g への切り替え後, 鉄パラメータおよび造血パラメータは 4 週間の間にダイナミックな変動を示した。Hb 濃度は 4 週間隔の 3 回投与で 12 週間にわたり安定に維持された。C.E.R.A. 使用後の鉄動態を考慮し, 投与後 1 週目および 2 週目の鉄動態の検査は避けるべきと思われた。

Evaluation of anemia and the iron dynamics after administration of epoetin beta pegol (C.E.R.A.)—three month-follow up after intravenous injection—

Naoaki Hayama¹, Satoshi Kurihara¹, Chikara Ishihara¹, Michiko Aoki², and Yasuhiko Iino²

¹Saitama Tsukinomori Clinic, Division of Nephrology; ²Department of Nephrology, Nippon Medical School

Key words : hemodialysis, C.E.R.A., TSAT, ferritin, Hcpidin-25

〈Abstract〉

Objective : Epoetin beta pegol (C.E.R.A.) has a long half-life and exerts a more sustained effect on erythropoiesis as compared to epoetin beta. Therefore, the effects of C.E.R.A. on the correction of anemia and iron dynamics are potentially different from those of epoetin beta (EPO β). We evaluated the state of anemia and the iron dynamics after treatment switch from EPO β to C.E.R.A. in this clinical study. Subjects : A total of 8 patients undergoing stable maintenance hemodialysis were enrolled. Patients receiving under 4,500 IU/week of EPO β were switched to C.E.R.A. 100 μ g, and those receiving 4,500 IU/week or over of EPO β were switched to

葉山 修陽 (医)慶寿会さいたまつきの森クリニック腎臓内科 〒339-0012 埼玉県さいたま市岩槻区増長 366-1

Naoaki Hayama Tel : 048-792-1811 Fax : 048-792-1812

〔受付日：2013 年 2 月 15 日, 受理日：2013 年 5 月 15 日〕

C.E.R.A. 150 μ g. Methods : The serum concentrations of erythropoietin (EPO), Fe, TSAT, ferritin and hepcidin-25, and the reticulocyte counts and hemoglobin (Hb) levels were measured on the 2nd, 4th, 7th, 14th, 21st and 28th day after the 1st intravenous injection, and on the 14th and 28th day after the 2nd and 3rd intravenous injections and the data were analyzed. Results : While the serum EPO concentrations were significantly higher until the 14th day ($p < 0.05$), the serum Fe, TSAT and ferritin showed a tendency to become lower from the 7th day, and the serum hepcidin-25 became significantly lower from the 2nd day. The levels of each of the serum markers returned to the baseline after the 28th day. Similar changes of the iron dynamics were observed after the 2nd and 3rd injections. Conclusions : Following treatment switch from EPO β to C.E.R.A., dramatic changes of both the parameters of iron dynamics and hematopoiesis were observed during the 4-week observation period after the treatment switch, and the Hb level was stably maintained for 12 weeks. Based on these findings, we do not recommend routine measurement of the serum markers related to the iron dynamics on the 7th and/or 14th day after switching of treatment from EPO β to C.E.R.A.

緒 言

1990 年、腎性貧血治療を適応とした初の赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent:ESA)である遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤(エポエチン アルファおよびエポエチン ベータ)が上市され、慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)患者の生命予後および日常生活動作は飛躍的に改善された。しかし、その血中半減期が短いことから、通常、透析患者に対しては週3回静脈内投与、保存期腎不全患者に対しては1~2週に1回の皮下投与が必要であった。このような背景から、投与頻度を減らすことにより、患者や医療スタッフの負担を軽減し利便性を向上できるよう、より血中半減期が長い長時間作用型のESAの開発が望まれていた。

2011年に上市されたエポエチン ベータ ペゴル(C.E.R.A.)は、エポエチン ベータ(EPO β)にメトキシポリエチレングリコールを共有結合した新規ESAであり、その分子量はEPO β のほぼ倍の約60 kDaである。一般に、ポリエチレングリコール(polyethylene glycol:PEG)の結合は高分子薬物の血中滞留時間を延長させる技術であり、PEG化によるこの効果は蛋白分解酵素に対する抵抗性の増大、腎排泄の低下によるとされている。C.E.R.A.はエリスロポエチン(erythropoietin:EPO)受容体に対する結合親和性がEPO β に比べて48倍低く、解離速度が1.5倍速いと報告されており、EPO受容体に対して結合しにくく離れやすいという特徴がある¹⁾。また、既存のESAの血中消失半減期は、静脈内投与あるいは皮下投与によりEPO β で8.8~24.2時間、ダルベポエチン アルファで25.3~48.8時間であるのに対して、C.E.R.A.の場合は140~208時間もの長い半減期を有しており、そのため静脈内投与も皮下投与もほぼ同じ血中半減期を示すこ

とが報告されている^{2~6)}。

C.E.R.A.は血中半減期が長いため、長時間にわたって造血が持続することにより貧血改善および鉄動態に与える影響も既存のESAと異なる可能性がある。これまで、C.E.R.A.投与後に造血に関与する因子がどのように経時的変化するかについて、詳細かつ継続的に検討した報告はない。

そこで今回、血液透析患者においてEPO β からC.E.R.A.に切り替え4週間およびその後12週間にわたり、血中EPO濃度、ヘプシジン-25濃度を含む鉄動態パラメータおよび造血パラメータを測定し、それらの経時的変化の関係を検討したので報告する。

I. 対象と方法

本試験は、さいたまつきの森クリニックにおいてEPO β で治療中の比較的状态の安定している維持血液透析患者8名を対象として実施した。本試験への参加登録に際し、試験の内容について十分に説明した後、自由意思による同意を書面にて得た。

EPO β (EPOGIN[®])からC.E.R.A.(MIRCERA[®])への切り替えはC.E.R.A.の添付文書に従って行った。すなわち、週あたり投与量が4,500 IU未満の患者には100 μ gを、週あたり4,500 IU以上の患者には150 μ gを4週に1回静脈内投与した^{7~9)}。その後、4週間隔で2回(合計3回)同じ用量のC.E.R.A.を反復静脈内投与した。血中EPO濃度、血清鉄、トランスフェリン飽和度(transferrin saturation:TSAT)、フェリチン値、ヘプシジン-25濃度、網状赤血球数およびヘモグロビン(Hb)濃度測定用の採血は、初回C.E.R.A.投与前(ベースライン時点)、投与後2, 4, 7, 14, 21および28日目に実施し、2回目および3回目投与後では14および28日目に実施した。なお、鉄パラメータに対する影響を避けるため、C.E.R.A.切り替え後12

表 1 患者背景

例数	8
年齢 (歳)	62.8±11.1
体重 (kg)	59.3±18.0
男女比 (男性/女性)	6/2
エポエチン ベータ週あたり投与量 (IU)	3,980±2,540
N: 週 4,500 IU 未満/N: 週 4,500 IU 以上	3/5
血中 EPO 濃度 (mIU/mL)	12.2±1.2
血清鉄 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	69.0±24.5
TSAT (%)	27.3±10.9
フェリチン値 (ng/mL)	81.5±61.1
ヘプシジン-25 濃度 (ng/mL)	43.0±31.5
網状赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	3.40±1.22
Hb 濃度 (g/dL)	11.3±0.7
CRP 値 (mg/dL)	0.51±1.02
血清アルブミン (g/dL)	3.86±0.47
C.E.R.A. 投与量 (μg)	131±26
N: 100 μg /N: 150 μg	3/5

週間 (84 日間) の観察期間中、鉄剤投与は実施しないこととした。

得られた血清中の C.E.R.A. 濃度は、すでにわれわれが報告した double-antibody radioimmunoassay 法¹⁰⁾による EPO 濃度として測定し、ヘプシジン-25 濃度は株式会社エムシープロット・バイオテクノロジーにて測定した^{11~13)}。

各測定項目は測定時期ごとに平均値および標準偏差を算出し、その経時的推移図を作成した。また、ベースライン時点との Wilcoxon 順位検定を実施した。これらの統計解析は S-PULS® 6.1 J (株式会社数理システム) を用いて行った。

II. 結 果

患者背景を表 1 に示した。EPO β の週あたり投与量は 3,980±2,540 IU (平均値±標準偏差、以下同様) であり、4,500 IU 未満は 3 例、4,500 IU 以上は 5 例であった。体重は 59.3±18.0 kg、血中 EPO 濃度は 12.2±1.21 mIU/mL、血清鉄は 69.0±24.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、TSAT は 27.3±10.9%、フェリチン値は 81.5±61.1 ng/mL、ヘプシジン-25 濃度は 43.0±31.5 ng/mL、網状赤血球数は 3.40±1.22 $\times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hb 濃度は 11.3±0.7 g/dL であった。C.E.R.A. 投与量は 131±26 μg であり、100 μg 投与が 3 例、150 μg 投与が 5 例であった。

C.E.R.A. の初回静脈内投与後 28 日までの血中 EPO 濃度、血清鉄、TSAT、フェリチン値、ヘプシジン-25 濃度、網状赤血球数および Hb 濃度の経時推移を図 1、図 2 および表 2 に示した。血中 EPO 濃度は C.E.R.A.

投与後速やかに上昇し、投与後 2 日目の最高値より徐々に低下し、投与後 28 日においてもベースライン値と比較して有意に高値を示した ($p<0.05$)。TSAT は C.E.R.A. 投与後 7 日目に有意な低下を示し ($p<0.05$)、血清鉄およびフェリチン値も投与後 7 日目に低下傾向を認め、投与後 14 日または 21 日目にベースライン値付近に復した。ヘプシジン-25 濃度は C.E.R.A. 投与後 2 日および 4 日目に有意な低下を示した ($p<0.05$)。その後、投与後 7 日目以降は上昇し、投与後 14 日目にベースライン値付近に復した後、投与後 28 日目ではベースライン値よりも高値を示す傾向を認めた。血中 EPO 濃度の上昇および鉄パラメータの低下に伴い、網状赤血球数も投与後 7 日目までは有意に上昇し ($p<0.05$)、少なくとも 2 週間の間は造血が行われた結果、Hb 濃度も投与後 7 日目で有意な上昇を示した ($p<0.05$)。これらの時点以外では有意な上昇を示さなかった。

C.E.R.A. を 4 週間隔で 3 回反復静脈内投与したときの血中 EPO 濃度、血清鉄、TSAT、フェリチン値、ヘプシジン-25 濃度、網状赤血球数および Hb 濃度の経時的推移を図 3 に示した。図 3 は C.E.R.A. 投与後 2 週ごとに採血した結果を 12 週間まで記録したもので、各パラメータの時間的経過は初回 C.E.R.A. 投与後 1 か月間の変動と類似していた。すなわち、C.E.R.A. 投与後速やかに造血が開始され TSAT、フェリチンが低下し、ヘプシジンも低下し、網状赤血球の増加を認める現象が観察され 1 か月後には前値に帰する傾向を認めた。Hb 濃度は、C.E.R.A. 切り替え投与後 4 週間隔、計 3 回の投与により、12 週間 (84 日間) の観察期間を通じて安定に維持された。

III. 考 察

透析患者は慢性炎症および酸化ストレス状態にあり、多くの細胞内に鉄が蓄積してしまう鉄の囲い込み現象が起きる¹⁴⁾。そのため、造血に利用可能な鉄が減少し、鉄が有効に利用されにくい状態となる。近年、慢性腎臓病患者において血中ヘプシジン-25 濃度が高いことが報告されている。ヘプシジン-25 はフェロポルチンと結合して鉄のくみ出しを阻害し、鉄の囲い込みをひき起こすことが知られている。ヘプシジン-25 濃度とフェリチン値には高い正の相関関係があり、過剰な鉄はヘプシジン-25 濃度を上昇させ鉄の囲い込みを亢進させることになる¹⁵⁾。このような鉄代謝障害を考慮し、透析患者の ESA による貧血治療における鉄剤の補充には注意を払うべきである。

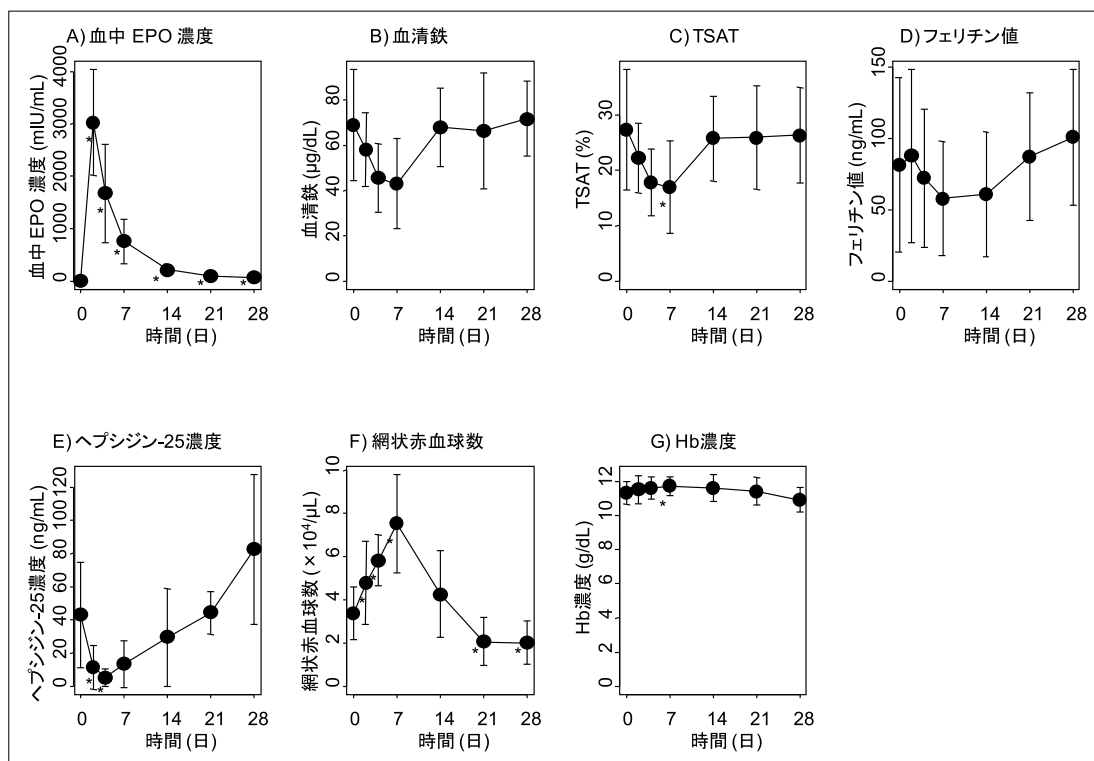


図 1 C.E.R.A. 初回静脈内投与後の血中 EPO 濃度，鉄パラメータおよび造血指標の経時的推移 (平均値±標準偏差，N=7~8)

*：ベースラインと比較して有意差あり ($p<0.05$ ，Wilcoxon の順位和検定)

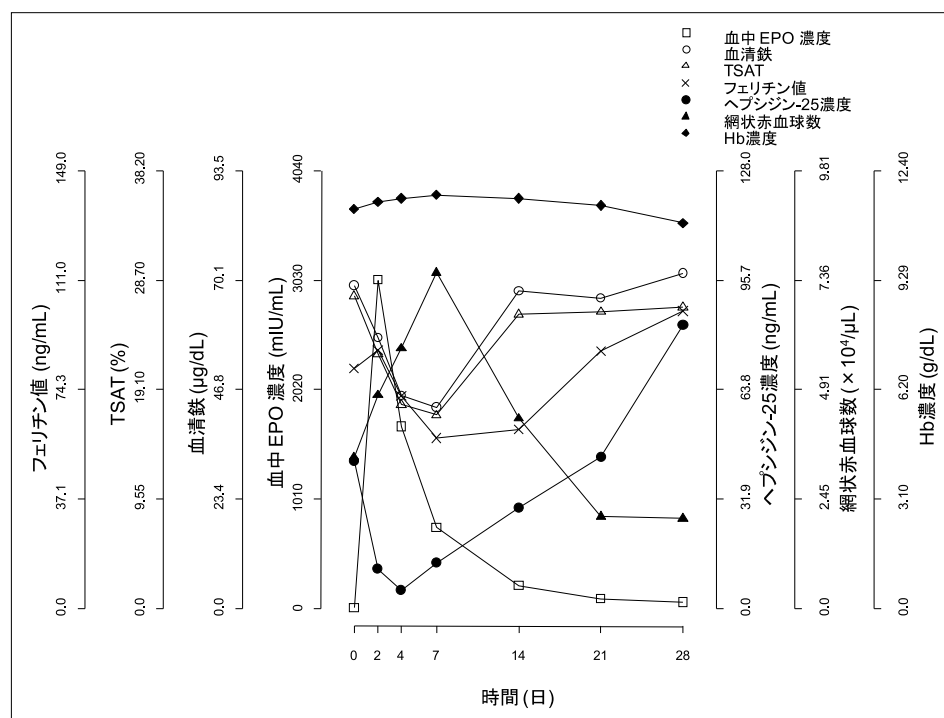


図 2 C.E.R.A. 初回静脈内投与後の血中 EPO 濃度，鉄パラメータおよび造血指標の経時的推移 (平均値，N=8)

今回われわれは，C.E.R.A. 切り替え投与後の血中 EPO 濃度推移，造血パラメータとしての網状赤血球および Hb 濃度の推移，および鉄動態パラメータとし

て血清鉄，TSAT，フェリチン値の推移，および鉄調節ホルモンとしてヘプシジン-25 濃度の推移について，12 週間にわたり検討した。

表 2 C.E.R.A. 初回静脈内投与後の血中 EPO 濃度、鉄パラメータおよび造血指標の経時的推移

測定項目	測定時点 (日)						
	0	2	4	7	14	21	28
血中 EPO 濃度 (mIU/mL)	12.2±1.2(8)	3,030±1,010(8)*	1,680±937(8)*	754±429(8)*	214±105(7)*	91.7±35.2(7)*	62±25.2(7)*
血清鉄 (μg/dL)	69.0±24.5(8)	57.9±16.3(8)	45.6±15.1(8)	43.0±20.0(8)	67.9±17.4(7)	66.3±25.6(7)	71.6±16.5(7)
TSAT (%)	27.3±10.9(8)	22.2±6.3(8)	17.8±6.0(8)	16.9±8.3(8)*	25.7±7.7(7)	25.9±9.4(7)	26.3±8.6(7)
フェリチン (ng/mL)	81.5±61.1(8)	87.7±60.6(8)	72.1±48.6(8)	57.9±40.0(8)	60.8±43.8(7)	87.4±45.0(7)	101±47.6(7)
ヘプシジン-25 濃度 (ng/mL)	43.0±31.5(8)	11.6±13.3(8)*	5.5±5.3(8)*	13.4±14.0(8)	29.5±29.4(7)	44.3±13.0(6)	82.6±45.0(7)
網状赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	3.4±1.2(8)	4.8±1.9(8)*	5.8±1.2(8)*	7.5±2.3(8)*	4.3±2.0(7)	2.1±1.1(7)*	2.0±1.0(7)*
Hb 濃度 (g/dL)	11.3±0.7(8)	11.5±0.8(8)	11.6±0.6(8)	11.7±0.6(8)*	11.6±0.8(7)	11.4±0.8(7)	10.9±0.7(7)

平均値±標準偏差 (例数), *: ベースラインと比較して有意差あり (p<0.05, Wilcoxon の順位和検定)

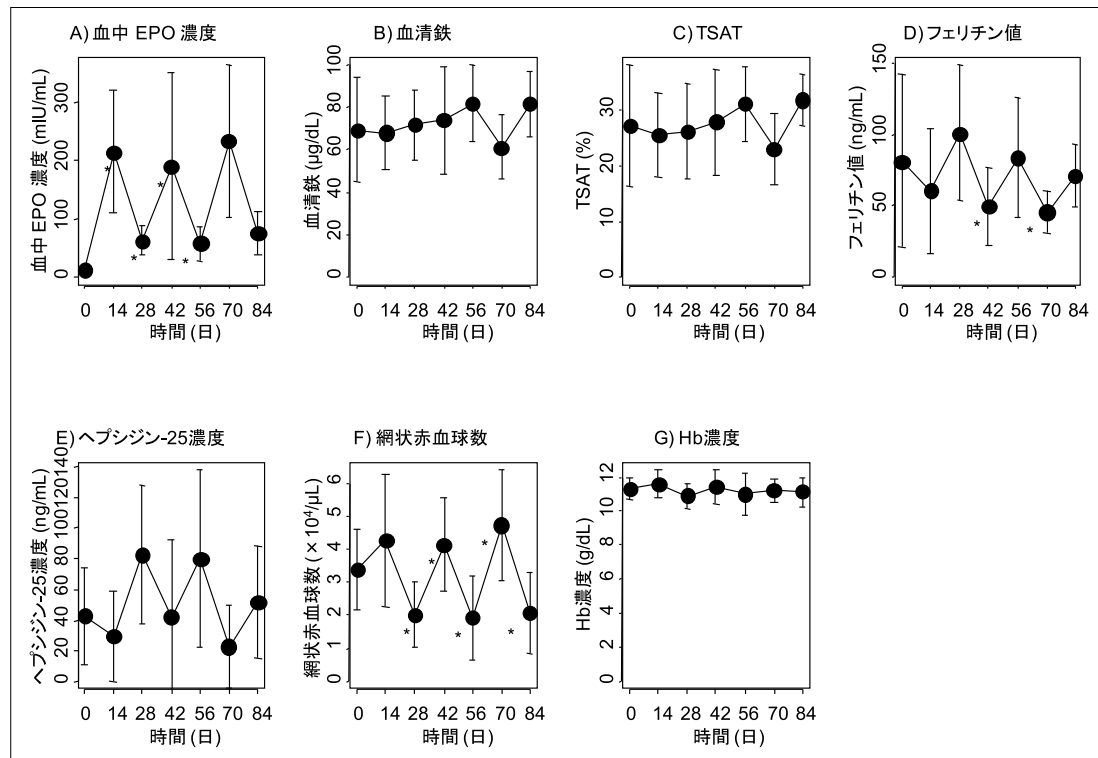


図 3 C.E.R.A. を 4 週間隔で 3 回静脈内投与した際の血中 EPO 濃度、鉄パラメータおよび造血指標の経時的推移 (平均値±標準偏差, N=5~8)

*: ベースラインと比較して有意差あり (p<0.05, Wilcoxon の順位和検定)

C.E.R.A. 投与後 4 週間の各パラメータの推移から、
① 投与後血中 EPO 濃度が持続的に高いレベルで維持され、赤芽球系前駆細胞である CFU-E から赤芽球への増殖・分化が亢進し、赤芽球の成熟過程でのヘム蛋白合成にトランスフェリンレセプターを介した血清鉄 (トランスフェリン鉄) が持続的に利用された。その結果、② この骨髓での造血および鉄利用亢進によっ

て、何らかのシグナルを介して肝臓でのヘプシジン-25 産生が抑制され、2 日目より 4 日目をピークに持続的にヘプシジン-25 濃度が低下し、③ ほぼ同時に投与 1 週目をピークとして血清鉄、TSAT が低下した、と考えられた。この血中ヘプシジン-25 の低下により、細胞膜鉄トランスポーターであるフェロポルチンが増加 (安定化) し、肝臓内の貯蔵鉄プールから血清鉄へ

の鉄のシフトが亢進した結果、④ フェリチン値が1 週後をピークに2 週後まで低下し、一方、⑤ 網状赤血球は1 週後をピークとして2 週後まで増加した、と考えられた(図1, 図2 および表2)。これらC.E.R.A. 初回投与後4 週間の鉄関連および造血の各パラメータの変動は、C.E.R.A. 2 回目、3 回目投与後にもほぼ同様に認められており、血中EPO 濃度の低下に伴い骨髓での造血刺激が低下することにより、これら鉄関連パラメータは投与4 週後にはほぼベースライン値付近まで復することがわかった。

さらに、本症例を各パラメータでの中央値、フェリチン71.1 ng/dL、ヘプシジン38.9 ng/dL 未満、以上、EPO β 使用量4,500 単位未満、以上で網状赤血球数、Hb 濃度を各2 週間ごとに12 週まで検討したが各群間に有意な差は認めなかった。

初回投与後にはヘプシジン-25 濃度がベースライン値より上昇する現象および網状赤血球数がベースライン値より低下する傾向が認められたが、2 回目、3 回目投与後には認められなかった(図3)。このC.E.R.A. 切り替え投与後に認められたベースラインを越えたヘプシジン-25 の上昇および網状赤血球数の低下は、各症例における骨髓での造血状態の相違、炎症の有無やC.E.R.A. 投与2 週目以降はC.E.R.A. 血中濃度が造血に対しては有効血中濃度以下となったことを意味するものと考えられた。

Jonckheere ら¹⁶⁾は、血液透析患者においてEPO β からC.E.R.A. に切り替え後、C.E.R.A. 投与群では、EPO β 維持投与群に比べ、鉄パラメータが大きく変化することを報告しているが、これはわれわれの成績ともほぼ一致するものであった。ESA 投与後のヘプシジン-25 低下のメカニズムに関して、最近、Sasaki ら¹⁷⁾はマウスの骨髓移植モデルを用いて、骨髓での赤血球造血の亢進を介したものであること、また、C.E.R.A. はEPO β に比べより持続的な造血作用を示すことにより持続的にヘプシジン-25 を低下させることを報告している。

C.E.R.A. 投与後には鉄パラメータはダイナミックに変化するため、C.E.R.A. 投与後1~2 週目の血清鉄、TSAT およびフェリチン値の測定結果を参考に鉄剤投与およびその投与量を決定すると、過剰投与になると考えられる。そのため、測定のタイミングは次のC.E.R.A. 投与時が適切であり、少なくともC.E.R.A. 投与後1~2 週目の測定は控えるべきである。

血液透析患者の貧血管理においては、炎症状態や栄養状態の改善に加え、過剰な鉄剤投与を避け、定常状態のヘプシジン-25 濃度が低い状態を保つことによ

り、貯蔵鉄が有効に造血系に利用されるような環境を整えることが重要である¹⁸⁾。そのためにも、今後C.E.R.A. の使用法や鉄剤投与タイミングおよび投与量に関しての詳細な検討が必要と思われる。

文献

- 1) Jarsch M, Brandt M, Lanzendörfer M, Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008 ; 81 : 63-9.
- 2) 林晃正, 小林武, 久木田和丘, 宮崎滋, 鈴木洋通, 窪田実. 透析施行中の腎性貧血患者における新規持続型赤血球造血刺激因子C.E.R.A. の薬物動態に関する検討. *薬理と治療* 2010 ; 38 : 1175-90.
- 3) 成瀬友彦, 久木田和丘, 宮崎滋, 鈴木洋通, 重松隆, 早川洋. 新規持続型赤血球造血刺激因子C.E.R.A. の保存期慢性腎臓病患者における薬物動態学的特性. *薬理と治療* 2010 ; 38 : 1159-74.
- 4) Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) : a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005 ; 4 : 436-40.
- 5) Locatelli F, Reigner B. C.E.R.A. : pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2007 ; 16 : 1649-61.
- 6) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006 ; 368 : 947-53.
- 7) 鶴田良成, 伊丹儀友, 橋本史生, 政金生人, 黒沢彬, 宮崎滋. 血液透析患者におけるrHuEPO 製剤からC.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) への切替え維持投与に関する検討. *薬理と治療* 2011 ; 39 : 31-42.
- 8) 衣笠えり子, 弓田滋, 佐藤隆, 黒沢彬, 北岡建樹, 杉本久之. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象としたC.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) の用量反応試験—二重盲検並行群間比較試験—. *薬理と治療* 2011 ; 39 : 9-19.
- 9) 北岡建樹, 弓田滋, 佐藤隆, 黒沢彬, 宮崎滋. 血液透析患者におけるrHuEPO 製剤からC.E.R.A. への切替投与方法に関する検討. *臨牀透析* 2011 ; 27 : 485-97.
- 10) 青木路子, 栗原怜, 葉山修陽, 谷崇, 飯野靖彦. Double-antibody radioimmunoassay (RIA2 抗体法) 測定で求めたEPO 濃度からのEpoetin beta Pegol (MIR-CERA[®]) 濃度の推定. *薬理と治療* 2012 ; 40 : 999-1004.
- 11) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 976-81.
- 12) Coyne DW. Heparin : clinical utility as a diagnostic

- tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 240-4.
- 13) 友杉直久. ヘプシジンの発見とその後の展開. 日内会誌 2010 ; 99 : 10-7.
- 14) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Otaki Y, Nonoguchi H, Hasuike Y. Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 439-46.
- 15) Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis : role of inflammation. *Am J Nephrol* 2010 ; 30 : 534-40.
- 16) Jonckheere S, Dierick J, Vanhouteghem H, Devleeschouwer M, Stove V. Erythrocyte indices in the assessment of iron status in dialysis-dependent patients with end-stage renal disease on continuous erythropoietin receptor activator versus epoetin beta therapy. *Acta Haematol* 2010 ; 124 : 27-33.
- 17) Sasaki Y, Noguchi-Sasaki M, Yasuno H, Yorozu K, Shimonaka Y. Erythropoietin stimulation decreases hepcidin expression through hematopoietic activity on bone marrow cells in mice. *Int J Hematol* 2012 ; 96 : 692-700.
- 18) Tsuchiya K, Nitta K. Hepcidin is a potential regulator of iron status in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 1-8.