

慢性骨髓性 白血病的 Ferrokintics

慶北大學校 醫科大學 同位元素科

黃 基 錫 · 鄭 昌 根 · 李 在 昌

==Abstract==

Ferrokintics on Chronic Myelogenous Leukemia

Kee Suk Whang, M.D., Chang Keun Chung, M.D. and Jae Chang Lee, M.D.

Radioisotope Laboratory

Kyungpook Notional University, School of Medicine

Taegu, Korea

Ferrokintics by Pollycove's method on 2 cases of Chronic myelogenous leukemia were presented in order to study the erythropoietic function and pathogenesis of anemia. The results are as follows.

- (1) The daily hemoglobin syntheses were slightly elevated. Both the mean effective hemoglobinization time and mean erythron life span were shortened. The maximum net RBC incorporations of ⁵⁹Fe weere decreased. The in vivo surface measurements of radioactivity over liver, spleen, and sacral bone marrow revealed findings consistant with hemolysis and extramedullary hematopoies.
- (2) Based upon those findings it is assumed that anemia in chronic myelogenous leukemia may result from hemolysis and inadequate compensation to the developing anemia.

緒 論

慢性骨髓性白血病은 壯年期에서 많이 發生되며 慶北 醫大附屬病院에서 過去 9年間 著者(黃)가 觀察한 白血病患者 202例中 約 10%를 차지하고 있다.¹⁾ 發病은 大體로 徐徐히 일어나며 가장 普遍的인 初期症狀은 上腹部의 不快感 또는 食後 膨滿感이며 가장 뚜렷한 理學的 所見은 巨大한 脾臟이다. 主要檢査所見은 著明한 白血球增多症, 白血球 alkaline phosphatase의 激減, 血清 vitamin B¹²의 增加 및 Ph¹染色體의 出現等이다. 代表的 治療는 Myleran, 6-MP, Demecolcine 等の 投與 또는 X-線 및 ³²P 等の 照射 또는 投與이다.²⁾

慢性骨髓性白血病的 貧血에 對한 機轉으로서는 造血能不全, 溶血, 失血 等이 指摘되고 있다.^{3~7)} 著者는 비록 少數이나마 2例의 慢性骨髓性白血病患者에서 ferrokintics를 檢査하여 造血能 및 貧血의 機轉을 究明하는데 도움이 되고져 이 研究를 企圖하였다.

(이 論文의 要旨는 1967年 11月 大韓血液學會 및 大韓核醫學會 學術大會에서 發表하였음)

檢査對象 및 方法

檢査對象으로서는 慶北醫大附屬病院에 入院한 2例 (男 41歲 박○조, 男 51歲 김○만)의 慢性骨髓性白血病患者를 擇하였으며 ferrokintics 檢査는 pollycove 方法⁸⁾에 依據하였다.

檢査成績

被檢患者의 臨床 및 末梢血液檢査 所見은 第1表에, 骨髓穿刺 所見은 第2表에 表示되어 있다. 即, 年齡을 보면 兩者 壯年期에 屬하는 41歲 및 51歲이었고 脾는 巨大하게 腫大되어 6橫指 및 10橫指로 觸知되었다. 肝은 1例에서는 全然 觸知되지 않았으며 他例에서는 2橫指로 觸知되었다. 血色素量은 輕한 貧血(9.8 gm%, 11.8 gm%)을 보여 주었고, 網赤血球數는 1例에서는 正常範圍(0.9%)를 보였으나 他例에서는 增多症(5.2%)을 나타냈다. 血小板數는 各各 316,000 및 147,000을 나타내어 大體로 正常이었다. 白血球數는 顯著하게 增加되어 各各 215,000 및 62,500을 보여 주었다. 白血球 百分比를 보면 幼若骨髓球系細胞가 著明하게 增加했으

Table 1. Clinical and peripheral blood findings

Name	Age	Sex	Spleen	Liver	Hb (gm%)	Ret (%)	Platelet (cu. mm)
RM J	41	M	6 f.b.	not palpable	9.8	0.9	316,000
KOM	51	M	10 f.b.	2 f.b.	11.8	5.2	147,000

Leukocytes

Total (cu. mm)	Blast (%)	Promyel. (%)	N. Myel. (%)	N. Meta. (%)	N. Band (%)	N. Seg. (%)	Eos. (%)	Bas. (%)	Lymph. (%)	Mono (%)
215,000	7	4	4	3	14	40	3	5	20	0
62,000	2	5	20	23	18	15	6	4	7	0

Table 2. Bone marrow findings

Name	Myeloblasts	Promyelocytes	Myelocytes			Metamyelocytes			Bands		
			Neut.	Eos.	Bas.	Neut.	Eos.	Bas.	Neut.	Eos.	Bas.
PM J	7.0	5.0	18.0	0.5	0	12.5	0	0	23.5	0.5	1.5
KOM	3.0	4.0	16.0	2.5	0	8.5	0	0	26.0	3.0	0

Segmented			Lymphocytes	Monocytes	Plasma cells	Reticulum cells	Granulocytic histiocytes	Phagocytic histiocytes	Megakaryocytes	Pronormoblasts	Basophilic normoblasts	Polychromatic normoblasts	Orthochromatic normoblasts
Neut.	Eos.	Bas.											
24.5	2.0	2.5	0.5	1.5	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0
25.5	0	2.0	5.5	3.0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	0

Table 3. Ferrokinetics data

Name	Serum iron (ug/dl)	Plasma ⁵⁹ Fe disappearance half time (min.)	Plasma iron turnover (mg/day)	Hemoglobin synthesis (g/L blood/day)	MEEHT* (day)	Maximum net RBC incorporation of ⁵⁹ Fe (%)	MELS** (day)
PM J	178	113	44.02	1.6	0.6	62	88
KOM	94	76	43.79	1.5	0.5	55	79

*Mean Effective Erythron Hemoglobinization Time
 **Mean Erythron Life Span

며 好酸球와 好鹽球도 大體로 增加되었다.

Ferrokinetics index는 第3表와 같다. 即, 血清鐵은 178 μg/dl 및 76 μg/dl 이었으며 血漿 ⁵⁹Fe 消失 半減期는 113分 및 76分으로서 大體로 正常範圍이었다. 그리고, 血漿鐵交 替量은 44.02 mg/日 및 43.79 mg/日로서 正常보다 若干 增加되었으며 平均 erythron 壽命은 88日, 79日로서 正常에 比해 中等度로 短縮되어 있었다.

赤血球內 ⁵⁹Fe 利用率 및 平均有効血色素 合成期間은 第1,2圖 및 第3表와 같다. 即, 赤血球內 ⁵⁹Fe 利用率은 各各 62% 및 55%로서 正常보다 1/3乃至 1/2 減少되었으며 平均有効血色素 合成期間은 約 1/2乃至 1/3로 短縮되어 있었다.

血漿放射能減衰曲線은 第3,4圖와 같다. 即, ⁵⁹Fe를

注射한 후 第1日 후부터는 傾斜度가 훨씬 緩慢하게 되어 大體로 第8日頃부터 平衡狀態가 되었으며 ⁵⁹Fe가 血漿으로부터 骨髓不安定鐵 pool로 移行되는 率에 依해서 左右되는 γ₁과 ⁵⁹Fe가 骨髓不安定鐵 pool로 부터 骨髓內의 erythron으로 移行되는 率에 依해서 左右되는 γ₂의 두 傾斜直線을 볼 수 있었다.

體表放射能計測曲線은 第5,6圖와 같다. 即, 患者(박○조)를 보면 骨髓의 放射能은 正常에 比해서 낮았으며 放出 亦是 不完全하게 되었다. 그리고 脾 및 肝에서는 骨髓의 放射能曲線과 類似한 樣相을 보였으며 이것은 髓外造血이 있다는 것을 意味한다. 그리고 骨髓 뿐 아니라 脾 및 肝에서도 溶血現象을 意味하는 不完全放出을 보여 주고 있다. 患者(김○만)는 骨髓의 放射能이

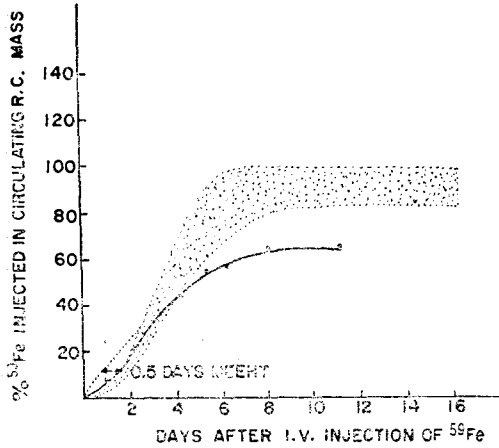


Fig. 1. Cumulative net incorporation of radioiron into erythron and circulating erythrocytes and MEEHT in patient PMJ.

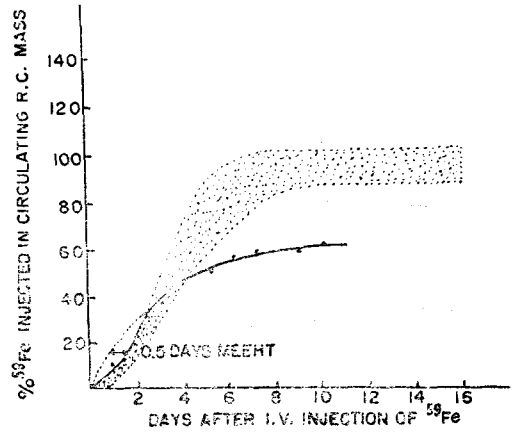


Fig. 2. Cumulative net incorporation of radioiron into erythron and circulating erythrocytes and MEEHT in patient KOM.

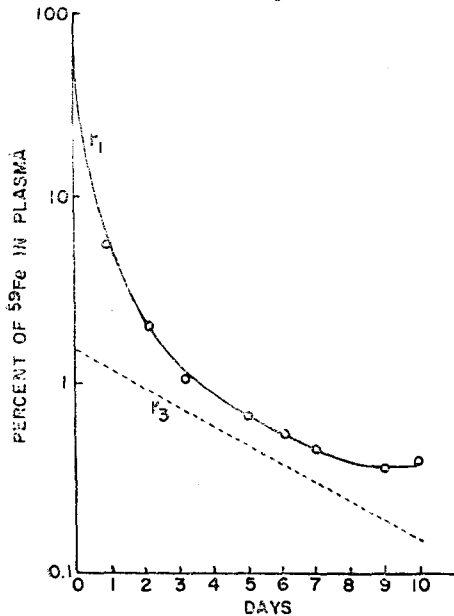


Fig. 3. Plasma radioiron curve in patient PMJ.

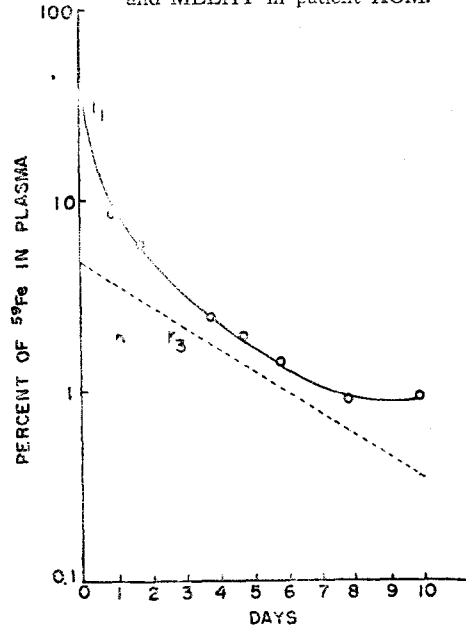


Fig. 4. Plasma radioiron curve in patient KOM.

前者에 比해서 훨씬 낮았으며 또 不完全放出을 볼 수 있었다. 그리고 脾 및 肝에서도 髓外造血을 意味하는 曲線相을 볼 수 있었다.

總括 및 考按

松原⁶⁾의 3例의 慢性骨髓性白血病에서 檢査한 ferrokinetics에 依하면 血漿 ^{59}Fe 消失半減期는 各各 0.46時間, 0.46時間, 1.39時間으로서 大體로 正常範圍內를 搖動하고 있으며 著者들의 患者 亦是 1.88時間, 1.27時間으로서 前者의 報告와 一致된 것을 알 수 있다.

血漿鐵交替量을 보면 著者들의 患者에서 各各 44.02 mg/日, 43.79 mg/日으로서 著者들의 敎室에서 調査한 正常值⁹⁾ 即, 35.12 mg/日에 比하면 若干 增加한 것이다. 松原⁶⁾의 報告나 Awward等⁷⁾의 報告 亦是 大體로 增加되고 있다.

1日當 血色素合成量을 보면 Awward等⁷⁾은 8例의 慢性骨髓性白血病中 4例는 正常範圍內였고 나머지 4例는 輕度로 增加되었다. 著者들의 患者에서는 正常值 (1.4 gm)에 比해서 2例 共히 若干 增加되었다.

平均血色素合成期間을 보면 著者들의 患者에서는 正

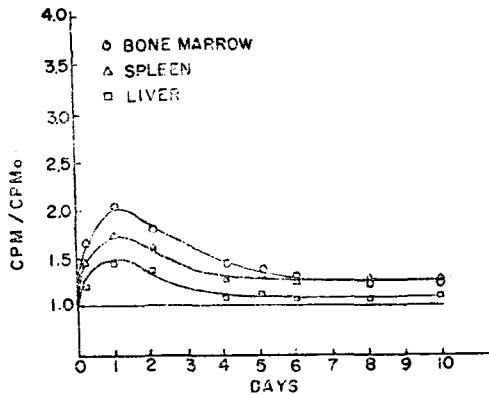


Fig. 5. In vivo ⁵⁹Fe uptake in patient PMJ.

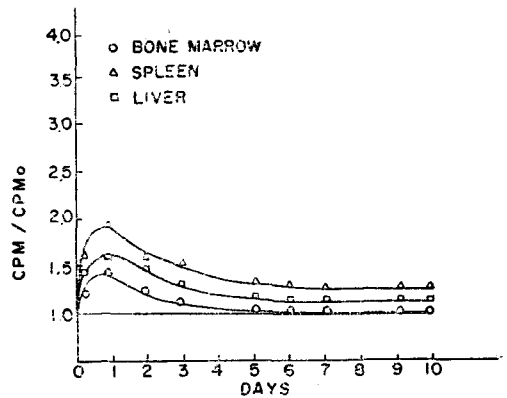


Fig. 6. In vivo ⁵⁹Fe uptake in patient KOM.

常值(1.4日)에 比해서 半以上으로 短縮되었으며 Awward等⁷⁾亦是 全例에서 顯著히 短縮되었다.

赤血球內 ⁵⁹Fe 利用率을 보면 松原⁶⁾의 患者에서는 各 83%, 61%, 94%로서 2例에서는 減少되었으며 Awward等⁷⁾의 患者에서는 全例에서 中等度로 減少되어 있었다. 著者들의 患者에서도 2例 共히 正常值(90%)에 比해서 中等度로 減少值를 보여 주었다.

平均 erythron 壽命을 보면 Awward等⁷⁾의 患者에서는 中等度로 短縮되어 있었으며 著者들의 患者亦是 短縮되어 있었다.

血漿放射能減衰曲線을 보면 傾斜直線이 γ_1 및 γ_2 의 2개 뿐이라는 것으로 보아 貯藏鐵 部位와 血漿鐵 사이에는 活潑한 鐵交換이 없는 것을 알 수 있으며 ⁵⁹Fe 注入 후 8日 前後에 이미 平衡狀態를 이루게 된 것은 溶血에 起因한 것으로 생각된다. Awward等⁷⁾亦是 血漿放射能減衰曲線이 biphasic 이었다고 報告하였으며 ⁵⁹Fe 注入 후 10日 內外에 大體로 平衡狀態를 이루었다는點 著者들의 所見과 一致하였다.

體表放射能減衰曲線을 보면 骨髓의 放射能은 正常人에 比해 거의 半으로 減少되었으며 患者(박○조)에서는 不完全放出 즉 骨髓內溶血을 볼 수 있었다. 그리고 肝 및 脾에서 髓外造血相을 볼 수 있었으나 後者에서 더욱 顯著하였다. 그리고 兩臟器에서도 骨髓의 境遇와 같이 臟器內溶血을 볼 수 있었다. Awward等⁷⁾의 報告에서도 脾 및 肝에서의 髓外造血相을 볼 수 있었다고 하며 著者들의 所見과 符合되었다.

上記의 여러 所見을 考察하여 보면 慢性骨髓性白血病의 貧血은 溶血充進과 이에 對한 造血能의 代償不全이 原因인 것 같다. 그리고 慢性骨髓性白血病의 末梢血液

에서는 많은 赤芽球가 出現한다는 것은 이미 잘 알려져 있는 事實이며 平均有効血色素合成期間이 顯著히 短縮된 것으로 보아 骨髓 또는 髓外造血部位에서 完熟되기 前에 일찌기 末梢血液으로 放出된데 起因한 것으로 생각한다.

結 論

著者들은 2例의 慢性骨髓性白血病에서 造血能 및 貧血의 機轉을 究明하기 爲하여 Polycove 方法에 依한 ferrokinetics 을 檢査하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

(1) 1日當 血色素合成量의 輕度의 增加, 平均有効血色素合成期間의 短縮, 赤血球內 ⁵⁹Fe 利用率의 減少, 平均 erythron 壽命의 短縮 등이 있었으며 體表放射能計測 曲線에서 髓外造血相 및 溶血相을 볼 수 있었다.

(2) 이러한 事實로서 慢性骨髓性白血病의 貧血은 溶血과 이에 對한 造血能의 代償不全에 起因한 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) 黃基錫：未發表
- 2) Leavell, B.S., and Thorup, O.A.: *Fundamentals of Clinical Hematology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1966.
- 3) Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*, 5th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
- 4) Dameshek, W., and Gunz, F.: *Leukemia*, 1st Ed., Grune and Stratton, New York and London, 1958.
- 5) Polycove, M.: *Ferrokinetics. Techniques in Eisen-*

stoffwechsel, W. Keiderling, Ed. Stuttgart, Georg Thieme, 1959.

- 6) 松原高賢：白血病의 *Ferrokinetics*. 臨床血液 4: 133, 1963.
 - 7) Awward, H.K. Badeeb, A.O., Massoud, G.E., and Salah, M.: *The effect of splenic X-irradiation on the ferrokinetics of chronic leukemia with a clinical study*, *Blood*, Vol. XXIX:242, 1967.
 - 8) Pollycove, M., and Mortimer, R.: *The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects*, *J. Clin. Invest.*, 40: 753, 1961.
 - 9) 李命泳：各種 血液疾患의 *Ferrokinetics*에 關한 研究. 慶北醫大雜誌. 8:253, 1967.
-