

# 再生不良性貧血에 對한 Androgen療法(續報)

—Androgen의 効果와 Ferrokinetics Index 및 EEI와의 關係—

慶北大學校 醫科大學 同位元素室

黃 基 錫

=Abstract=

## Further Evaluation of Androgen Therapy in Aplastic Anemia

—With Special Reference to Correlation between Response to Androgen and EEI—

Kee Suk Whang, M.D.

Radioisotope Laboratory, Kyungpook National University, School of Medicine, Taegu, Korea

Patients with aplastic anemia were treated with a combination of depo-testosterone cyclopentylpropionate (Upjohn) and dexamethasone. In 7 of 15 patients treated, there was response in which either a significant increase in hemoglobin concentration, a prolonged interval or a cessation of blood transfusion requirement developed during androgen therapy. Younger patients with cellular marrow appeared to be better responding to androgen.

EEI (Effective Erythropoietic Index) formulated by Gardner & Nathan (1966)<sup>17)</sup> which was a helpful measurement as to whether patients with myelofibrosis would respond to androgen, was evaluated in patients with aplastic anemia. It was concluded that EEI as well as ferrokinetics indices (Plasma-<sup>59</sup>Fe-disappearance rate, RBC <sup>59</sup>Fe net incorporation) did not significantly correlate with the degree of response to androgen in aplastic anemia.

### 緒 論

1959年 Shahidi 및 Diamond<sup>1)</sup>가 再生不良性貧血患者에서 testosterone을 使用하여 效果를 보았다고 報告하자 그 후 많은 追試 結果가 報告되었다.<sup>2-11)</sup> Testosterone은 비단 再生不良性貧血뿐 아니라 多發性骨髓腫 및 惡性淋巴腫<sup>1,2)</sup> 鐵利用不能性貧血<sup>1,3)</sup> myeloid metaplasia,<sup>14-17)</sup> 慢性淋巴性白血病<sup>18)</sup> 등의 治療에도 使用되고 있다.

著者は 數年前 再生不良性貧血 患者에게 methyltestosterone(P.O.) 또는 testosterone propionate (I.M.)를 小兒 및 成人에게 使用하여 一部 患者에서는 效果가 있었다는 報告를 한바 있거니와<sup>5,7)</sup> 今般 上記 製劑代身에 depo-testosterone cyclopentylpropionate (Upjohn)를 每月 1回 筋肉內 注射를 하여 比較的 좋은 效果를 보았으며 또 androgen의 治療 效果와 ferrokinetics index 및 EEI(Effective Erythropoietic Index)<sup>17)</sup>와의 關係를 檢討하였기에 이에 報告하는 바이다.

### 觀察對象 및 方法

末梢血液 및 骨髓穿刺檢査 등으로 再生不良性貧血의 診斷이 確認된 患者中 depo-testosterone cyclopentylpropionate療法와 ferrokinetics 檢査가 施行된 15例에서만 檢討되었다.

Depo-testosterone cyclopentylpropionate는 小兒에서는 100 mg, 成人에서는 200 mg을 每月 1回 筋肉內 注射하였으며 同時에 dexamethasone을 每日 1.5~3.0 mg 併用하였고 效果 有無에 對한 判定은 血色素量의 增加 또는 輸血 間隔의 延長 乃至 中止 등을 基準으로 삼았다. Ferrokinetics 檢査는 治療 開始 前에 施行하였고 檢査 方法은 Pollycove法<sup>19)</sup>에 依據하였으며 ferrokinetics index中 血漿 放射性鐵 消失速度(plasma <sup>59</sup>Fe disappearance rate. T1/2) 및 赤血球의 放射性鐵 利用率만이 檢討되었다. EEI는 Gardner<sup>17)</sup>의 公式인 (sacrum) EEI =  $\frac{CPM \text{ Day } 1}{CPM \text{ Day } 5}$ 에 依해서 算出되었다. 즉 放射性鐵을

**Table 1. Hematological data, ferrokinetics index and EEI before androgen therapy in patients with aplastic anemia**

No.	Sex	Age	Hb (gm%)	Reticulocyte (%)	Bone marrow cellularity	Plasma <sup>59</sup> Fe disappearance rate (T <sub>1/2</sub> )(min)	RBC <sup>59</sup> Fe net incorporation (%)	*EEI (sacrum)	Observation period (mon)	Therapeutic results
1	F	36	4.4	0.3	Acellular	420	19	1.28	6	Non-Responder
2	M	57	4.1	0.4	Hypercellular	123	33	1.51	4	Non-Responder
3	M	32	5.1	2.4	Acellular	255	15	1.17	9	Non-Responder
4	M	45	4.3	3.8	Hypercellular	124	21	1.45	13	Responder
5	M	21	3.8	1.2	Acellular	175	33	1.45	18	Responder
6	M	16	4.8	0.1	Normocellular	145	28	1.44	13	Responder
7	M	26	6.5	3.3	Hypocellular	435	31	1.28	7	Responder
8	M	13	4.0	0.1	Hypocellular	452	10	1.07	12	Responder
9	M	46	4.9	1.3	Acellular	440	21	1.09	6	Non-Responder
10	M	25	10.9	0.6	Hypocellular	210	29	1.36	6	Responder
11	M	30	4.0	0.1	Hypocellular	390	12	1.14	5	Responder
12	F	36	7.6	0.2	Hypocellular	280	15	1.17	4	Non-Responder
13	M	22	4.8	0.9	Acellular	235	21	1.37	21	Non-Responder
14	M	38	4.0	2.2	Hypocellular	135	37	1.32	15	Non-Responder
15	M	27	9.6	0.7	Acellular	306	19	1.34	6	Non-Responder

\*EEI: Effective Erythropoietic Index

注入한 후 坐骨部位에서 體表放射能을 計測하고 第5日에 測定한 放射能을 基準으로 하여 第1日의 것과 比較한 値가 EEI이다.

**成 績**

檢査 및 治療한 再生不良性貧血 患者 15例의 血液學的所見, ferrokinetics index, 觀察期間 및 androgen療法の 効果 有無等은 第1表와 같다. 즉 性別로 보면 男子가 13例, 女子가 2例이었으며 15歲 以下는 1例, 나머지 14例는 16歲 以上이었다. 骨髓의 細胞密度는 無形成型이 6例, 低形成型이 6例, 正形成型이 1例 그리고 過形成型이 2例이었다.

Depo-testosterone cyclopentylpropionate를 投與한 15例中 上記한 基準에 依해서 效果가 있었다고 判定된 患者는 7例이었으며 나머지 8例에서는 效果가 없었다. 有效한 患者에서는 depo-testosterone cyclopentylpropionate를 投與한 후 大概 1乃至 2個月 때로는 4,5個月 후에 輕한 網赤血球增多症이 일어났으며 이어서 血色素量이 增加하던지 或은 一定한 血色素量을 維持하는데 必要한 定期的인 輸血 間隔의 延長 또는 週期的인 輸血 없이도 繼續 一定한 血色素量을 維持하게 되었다. 年齡과 治療效果와의 關係는 小兒가 不過 1例 뿐이기 때문에 小兒와 成人으로 區分하여 檢討할 수가 없었으나 比較的 若年層에서 效果가 있는것 같았다. 性別과 治療效果와의

關係는 女性이 不過 2例이기 때문에 比較하기 困難하였다. 骨髓의 細胞密度와 治療效果와의 關係를 보면 無効 患者群에서는 無形成型이 5例, 低形成型이 2例, 過形成型이 1例이었으나 有效患者群에서는 過形成型이 1例, 正形成型이 1例, 低形成型이 4例 그리고 無形成型은 不過 1例인것으로 보아 無形成型보다는 少數라도 骨髓細胞가 殘留되어 있는 有形成型에서 效果가 있는것 같았다.

EEI와 治療效果와의 關係를 보면 第2表와 같이 有效患者群에서는 1.31±0.26이었으며 無効患者群에서는 1.11±0.15로서 統計學的으로 有意한 差는 없었다. 血

**Tab. 2. EEI & response to androgen therapy**

Responder	Non-Responder
1.45	1.28
1.45	1.51
1.44	1.17
1.28	1.09
1.07	1.17
1.36	1.37
1.14	1.32
1.31±0.26*	1.34
	1.11±0.15*

\*Standard Deviation

漿放射性鐵 消失速度와 治療效果와의 關係는 第3表에서 表示된 바와 같이 有効患者群에서는 276±128(min) 이었으며 無効患者群에서는 274±117(min)로서 統計學

**Table 3. Plasma <sup>59</sup>Fe disappearance rate(T 1/2) & response to androgen therapy**

Responder	Non-Responder
124	420
175	123
145	255
435	440
452	280
210	235
390	135
276±128(min)*	306
	274±117(min)*

\*Standard Deviation

的으로 有意한 差는 없었다. 赤血球의 放射性鐵利用率과 治療效果와의 關係를 보면 第4表와 같이 有効患者群과 無効患者群은 各各 23±9(%), 23±8(%)로서 差가 없었다.

**Table 4. RBC <sup>59</sup>Fe net incorporation rate & response to androgen therapy**

Responder	Non-Responder
21	19
33	33
28	15
31	21
10	15
29	21
12	37
23±9(%)*	19
	23±8(%)*

\*Standard Deviation

**總括 및 考按**

著者は 數年前에 再生不良性貧血 患者에게 methyltestosterone (P.O.) 또는 testosterone propionanate 를 投與했던바 一部 患者에서는 效果가 있었으며 骨髓像이 有形成型인 患者와 成人의 女性 및 小兒에서 特히 效果가 있었다는 것을 報告하였다.<sup>5,7)</sup> 今般 上記 製劑 代身에 depo-testosterone cyclopentylpropionate 를 投與했던

바 前記한 製劑들과 同一한 治療效果를 보았다. 즉 15 例中 7 例에서는 效果가 있었으며 骨髓像이 有形成型인 患者와 若年層의 患者에서 效果가 있는것 같았다. 그리고 depo-testosterone cyclopentylpropionate 는 每月 1 回만 注射하면 足하기 때문에 每日 經口的 또는 筋肉 內로 注射해야 될 methyltestosterone 또는 testosterone propionate 보다 患者에게 經濟的이고 便利한 長點을 갖고 있는 것이다. Depo-testosterone cyclopentylpropionate 로서 治療한 現 報告의 對象 患者들은 dexamethasone 을 併用하였기 때문에 그 治療效果가 이 corticosteroid hormone 에 起因했을런지도 모른다. 그러나 corticosteroid hormone 의 併用없이 androgen 의 單獨 使用만으로도 充分한 治療效果를 거둘 수 있었다는 著者의 以前의 經驗<sup>7)</sup>에 비추어 今般 觀察된 患者들의 治療效果는 corticosteroid hormone 으로서 depo-testosterone cyclopentylpropionate 의 治療效果가 補強되었을 可能性은 있으나 全的으로 dexamethasone 에 依해서만 效果를 보았다고 斷定할 수는 없을것이다.

Gerdner 및 Nathan<sup>17)</sup>은 28 例의 骨髓纖維細胞症患者에서 androgen 을 投與하고 그中 貧血이 있는 患者를 有効群과 無効群으로 分類하여 EEI, 血漿放射性鐵 消失速度 및 赤血球의 放射性鐵 利用率과 androgen 의 治療效果와의 關係를 檢討하였다. 즉 EEI 가 높은 患者에서는 androgen 에 效果가 있었고 낮은 患者에서는 效果가 없었다고 하며 androgen 의 效果 有無를 豫測하는데 좋은 指標가 된다고 強調하였다. 이러한 EEI 가 再生不良性貧血 患者에서도 應用할 수 있을런지 그 可能性을 摸索하기 위해서 本報告와 같이 試圖했으나 骨髓纖維細胞症의 境遇와는 달리 再生不良性貧血에서는 androgen 의 治療效果를 EEI 로서 미리 判斷할 수가 없었다. 이 原因으로서는 骨髓纖維細胞症과 再生不良性貧血과는 비록 骨髓像이 類似한 點이 있더라도 그 病態生理가 다르다는 것이 基本的要因일 것이며 또 하나는 上記 著者들이 使用한 體表放射能 計數値의 算出方法과 著者가 使用한 Polycove 方法과의 差異에도 起因할 것이다. 그리고 이 著者들은 androgen 의 治療效果가 있는 患者群에서는 無効 患者群에 比해서 血漿放射性鐵 消失速度가 短縮되고 赤血球의 放射性鐵 利用率이 높은 傾向을 보여 주었다고 하나 著者들의 再生不良性貧血에서는 如斯한 關聯을 볼 수가 없었다.

**結 論**

著者は 15 例의 再生不良性貧血 患者에서 depo-testosterone cyclopentylpropionate (Upjohn)를 小兒에게는 100 mg, 成人에서는 200 mg 을 每月 1 回 筋肉內 注射하

고 同時에 dexamethasone 을 每日 1.5 mg~3.0 mg 을 併用하였으며 또 depo-testosterone cyclopentylpropionate 의 治療效果와 EEI 와의 關係를 檢討했던바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 15 例의 再生不良性貧血患者中 7 例에서만 效果가 있었으며 骨髓像이 有形成型이고 若年層의 患者에서 效果가 있는것 같았다.

2) Gardner 및 Nathan<sup>17)</sup>이 骨髓纖維細胞症 患者에서 androgen 의 效果 有無를 豫測하는데 좋은 指標가 된다는 所謂 EEI 를 再生不良性貧血에서 適用했던바 androgen 의 效果 有無와는 關係가 없었다.

3) 그리고 血漿放射性鐵 消失速度 및 赤血球의 放射性鐵 利用率과 androgen 의 效果 有無와는 關係가 없었다.

### REFERENCES

- 1) Shahidi, N.T. and Diamond, L.K.: *Testosterone-Induced Remission in Aplastic Anemia*. *A.M.A. J. of Dis. of Children*. 98:293, 1959.
- 2) Huguley, C.M.: *Aplastic Anemia Treated with Prednisone, Thyroid, and Growth Hormone*. *Blood Vol. XV: 426, 1960*.
- 3) Lehnoff, H.J.: *Androgen Therapy for Refractory Anemia*. *Ann. Int. Med.* 53:1059, 1960.
- 4) Shahidi, M.T. and Diamond, L.K.: *Testosterone-Induced Remission in Aplastic Anemia*. *New Eng. J. Med.* 264:953, 1961.
- 5) 黃基錫: 再生不良性貧血의 臨床血液學的觀察. 大邱 醫學誌 3:118, 1961.
- 6) Israeles, M.G.G. and Wilkinson, J.F.: *Idiopathic Aplastic Anemia Incidence & Management*. *Lancet* 1:63, 1961.
- 7) 黃基錫: 再生不良性貧血에 對한 Androgen 療法. 大韓內科學會雜誌 5:645, 1962.
- 8) Sanchez-Medal, L., Pizzuto., Torre Lopez, E., & Derrez, R.: *Effect of Oxymetholone in Refractory Anemia*. *Arch. Int. Med.* 113:721, 1964.
- 9) Lewis, S.M.: *Course and Prognosis in Aplastic Anemia*. *Brit. Med. J.* 1:1027, 1965.
- 10) West, O.W.: *Treatment of Bone Marrow Failure with Massive Androgen Therapy*. *Ohio N.J.* 61:347, 1965.
- 11) Storti, E. Tincani, G.P., Bellesia, L., Vaccari, F., Traldi, A. and Mucci, P.: *Treatment of Bone Marrow Aplasia with Testosterone in Association with Corticosteroids*. *Progr. Med. (Napoli)* 21:529, 1965.
- 12) Gardner, F.H.: *The Role of Testosterone in Bone Marrow Failure*. *Blood*. Vol. XVIII:802, 1961.
- 13) Gardner, F.H. and Nathan, D.G.: *Hypochromic Anemia and Hemochromatosis. Response to Combined Testosterone, Pyridoxine and Liver Extract Therapy*. *Am. J. Med. Sc.* Vol. 243:447, 1962.
- 14) Rosenthal, N. and Erf, L.A.: *Clinical Observations on Osteoporosis and Myelofibrosis*. *Arch. Int. Med.* 71:793, 1943.
- 15) Pringle, R.C., Jr. and Gardner, F.H.: *Treatment of Myeloid Metaplasia with Testosterone*. *Clin. Res.* 7:210, 1959.
- 16) Silver, R.T., Jenkins, D.E. and Engle, R.L.: *Combined Therapy of Agnogenic Myeloid Metaplasia with Testosterone, Busulfan and Prednisone*. *Blood*. Vol. XVII:804, 1961.
- 17) Gardner, F.H. and Nathan, D.G.: *Androgens and Erythropoiesis, III. Further Evaluation of Testosterone Treatment of Myelofibrosis*. *New Eng. J. Med.* 274:420, 1966.
- 18) Kennedy, B.J.: *Androgenic Hormone Therapy in Lymphatic Leukemia*. *J.A.M.A.* 190:1130, 1964.
- 19) Pollycove, M. and Mortimer, R.: *The Quantitative Determination of Iron Kinetics and Hemoglobin Synthesis in Human Subjects*. *J. Clin. Invest.* 40:753, 1961.