

腎性貧血에 關한 研究

—急性腎性貧血의 實驗的 考察—

서울大學校 醫科大學 內科學教室
<指導 李 文 鎬 教授>
尹 祚 殷

=Abstract=

Study on the Renal Anemia

—Experimental Study in Acute Renal Anemia—

Zo Eun Yoon, M.D.

*Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea*

(Director: Prof. Munho Lee, M.D.)

The double tracer study on erythrokinetics was carried out experimentally with radioactive iron (⁵⁹Fe) and chromium (⁵¹Cr) in rabbits.

The 0.1% canthalidin solution and 1% pot. perchlornate solution was given subcutaneously to 20 rabbits respectively.

3 and 6 days after injection, the blood chemistry, urine examination, ferrokinetics and apparent half survival time of RBC were (⁵¹Cr T_{1/2}) determined.

Following were the results:

1) Red blood cell hematocrit and hemoglobin values were moderately reduced and B.U.N. and serum creatinine values were slightly increased in the canthalidin group, while B.U.N. and serum creatinine values were within normal limits in the pot. perchlornate group. Reticulocyte values were slightly increased in the canthalidin group, while was normal range in the pot. perchlornate group.

2) Blood chemistry finding was not significant statistically in both experimental groups, but serum iron value was moderately reduced in both group.

3) Plasma volume was unchanged in both group, but red cell volume and whole blood volume were slightly reduced in both groups.

4) Results of ferrokinetics were as follows:

i) The plasma iron disappearance rate was delayed in both groups. Plasma iron turnover rate, red cell iron utilization and red cell iron turnover rate were decreased in both groups, and then red cell iron turnover rate was more decreased than plasma iron turnover rate in both groups. Circulating red cell iron was slightly increased in canthalidin group and red cell iron concentration was within normal range in both groups.

ii) P.I.T.R.—R.C.I.T. value was moderately increased in the canthalidin group and slightly increased in the pot. perchlornate group. Reticulocyte index, red cell iron turnover index, plasma iron turnover index and effective erythropoiesis index were wholly reduced in both groups.

iii) The red cell life span was slightly shortened in the canthalidin group while was within normal range in pot. perchlornate group.

The pathologic finding of renal biopsy of the canthalidin group shows a selective damage in glomerulus, while shows almost normal range or slight damage in tubules. And that of the pot. perchlorate group shows a selective damage in tubules with slight damage of glomerulus.

緒 論

腎疾患에서 貧血을 同伴한다는 것은 Bright¹⁾以後 많은 學者들에 依하여 確認된 事實이나 그 發生機轉에 관한 業績은 적지않으나 아직 定說은 없는 것 같다. 即 Bartels, Hales, Hammerschlag²⁾ 및 Cohnheim 등은 腎疾患의 貧血은 單純히 水血症(hydremia) 또는 失血性貧血이라고 했고 Naegeli 등도 二次性貧血이라고 했다. 1930年 Kraus³⁾는 다늘汁을 連續多量 投與하여 實驗의으로 絲絨體腎炎을 일으키며 貧血의 發生을 보았다고 하고, Strauss⁴⁾는 寒冷과 高溫을 交代로 作用시킴으로써 絲絨體腎炎을 일으켜 血色素 赤血球 및 血清蛋白의 減少를 報告하고 있다. 그러나 그의 成因에 關하여는 詳細히 報告된바 없다. Heimeyer⁵⁾는 腎性貧血의 患者에서 urobilin 體排泄量의 增加 乃至 血色素崩壞의 亢進이 있다고 報告하였고, Becher는 腎疾患時 나타나는 貧血은 첫째로 動脈의 攣縮으로 因한 皮膚의 循環障害에 依한 假性貧血이, 둘째로 水血症을 들 수 있으며, 細尿管機能不全을 合併할 때 血液殘餘窒素 尿素 尿酸의 增加와 같이 腸內腐敗產物이 蓄積할 때 顯著한 貧血을 나타내어 이들 成因이 造血機能抑制로 因한 것인지 血球破壞로 因한 것인지 明確치 않다고 지적한 바 있다. Hefter 등은 腎疾患 때 나타나는 血液殘餘窒素의 濃縮能의 低下로 貧血이 招來된다고 하였고, Litzner⁶⁾는 phenol과 aromatic oxy-acid에 對한 腎濃縮能力이 含窒素中間蛋白代謝產物에 비해 顯著히 低下되어 이들 物質이 血中에 貯溜하여 貧血을 일으킨다고 主張하고 있다. 한便 Emerson⁷⁾과 Chaplin⁸⁾ 등은 Ashby 方法으로 急慢性腎炎에서 赤血球 壽命을 測定하여 短縮한다고 報告하고 그後 여러 學者들이 이를 立證한 바 있다. Muirhead⁹⁾ 등은 腎摘出家兎와 兎에서 溶血의 亢進을 觀察하였고, Loge, Lange¹⁰⁾ 등은 放射性同位元素鐵을 利用하여 尿管症患者에서 赤血球鐵利用의 減少를 報告한 以後 여러 學者들이 ⁵⁹Fe를 使用하여 이를 確認하였다. 또 이들은 尿管症과 急性腎不全時에 骨髓內의 顯著한 erythroblast의 減少를 觀察하여 造血能의 低下된다고 하여 結局 腎性貧血은 2個의 機轉 即 赤血球 壽命短縮과 造血能低下가 主因이라고 하였다. 그後 Jacobson¹¹⁾ 등은 低酸素狀態下에서 腎摘出한 兎의 造血促進因子(erythropoietin)는 顯著한 減少 乃至 消失을 觀察하고 腎이 造血促進因子의 供給源이라고 하여 이것이 減少되고 또 이 造血促進因子에 對한 骨髓의 刺戟

低下의 어떤 境遇에도 赤血球生成에 障害가 온다고 하였다. 1957年 Desforges¹²⁾는 腎疾患때에는 中等度의 溶血現象을 볼 수 있으며 骨髓가 이를 代償하지 못하면 그 結果 放射性鐵(⁵⁹Fe)交替率이 減少된다고 하였고, Kaye¹³⁾는 骨髓機能不全으로 鐵代謝障害가 腎性貧血을 일으키고 腎障害와 貧血의 強度는 正의 關係가 있다고 報告하였다. Naets¹⁴⁻¹⁶⁾는 腎摘出에서 造血能의 低下는 殘餘窒素 蓄積으로 因한 毒性에 依한 것이 아니고 造血促進因子의 減少와 有關하다고 하였다. Reissmann¹⁷⁾은 兎에서 兩尿管의 結紮 腎摘出 및 水銀劑注射 등을 實施하여 比較觀察한 바 腎摘出과 水銀劑注射로 因한 殘餘窒素의 上昇時 急性出血處置에 對하여 造血能의 顯著한 低下를 볼 수 있었고 兩尿管結紮로 因한 殘餘窒素의 上昇時 急性出血處置에 對하여 造血能의 低下가 없었다고 한다.

以上과 같이 腎障害時 造血促進因子의 變化가 腎性貧血의 發生機轉에 關與할 可能性은 充分히 考慮할 수 있다. 最近 많은 發展을 보여준 放射性同位元素의 醫學的 利用은 臨床各領域中에서 貧血의 研究에 放射性同位元素鐵(⁵⁹Fe)과 「크로뮴」(⁵¹Cr)가 利用되어 많은 進歩를 보여주고 있다. 現在 鐵代謝 乃至 造血能을 追究하는데 重要한 方法의 하나로 ⁵⁹Fe를 使用한 ferrokinetics를 들 수 있다. 鐵은 transferrin이라는 特殊血漿蛋白(β_1 -globulin)과 結合하여 血液內에 循環되고 주로 赤血球生成에 利用되며, 赤血球破壞後에도 體外排泄는 거의 없이 再利用되어 주로 赤血球의 生産過程을 觀察하는데 利用되고 있다. 한便 放射性「크로뮴」은 赤血球에 쉽게 結合되고 赤血球破壞後에는 還元되어 다시 赤血球에 再結合되지 않는다. 또 赤血球에서의 解離率(elution rate)이 1日 不過 1%內外로 一定한 以外에 臨床領域에서 取扱하는데 適合한 27, 8日의 半減期를 가지고 있다는 利點 등이 있다.

本 大學內科學教室의 鄭¹⁸⁾ 등은 慢性腎炎患者例를 對象으로 ⁵⁹Fe와 ⁵¹Cr을 使用하여 造血能을 觀察하여 造血能의 殘餘窒素와 密接한 關係가 있고 腎性貧血은 ferrokinetics上 無効造血(ineffective erythropoiesis)의 亢進이 成因이 된다고 發表한 바 있다. 著者는 家兎를 使用하여 實驗의으로 急性腎炎을 發生시킴으로서 所謂 腎性貧血의 發生機轉이 慢性型에서 볼 수 있는 것과 如何한 關係가 있는가를 觀察하는 한便 病理組織學的 病變과의 關係도 아울러 觀察하여 몇가지 所見을 얻었기에 報告하는 바이다.

觀察對象 및 實驗方法

1. 實驗對象

A) 實驗動物

體重 2 kg 內외의 健康한 白色家兔를 1 週間 飼育함에 있어서 食餌에 依한 血液像의 變化를 考慮하여 血液像이 正常範圍內에 있는 動物만을 選擇하여 實驗用으로 하였다. 對照群 20 匹, potassium perchlorate 投與群(以下는 P.P. 群으로 略함) 20 匹, canthalidin 投與群(以下는 canth. 群으로 略함) 20 匹, 總 60 匹을 對象으로 하였으나 藥物投與群에서는 實驗途中 10 匹의 家兔는 急性腎不全으로 死亡하였다.

B) Potassium perchlorate (P.P.) 腎炎

家兔를 燕麥으로 1 週間 飼育한 後 1% potassium perchlorate 水溶液을 家兔體重 kg 當 1.0~1.5 cc 를 皮下注射하였다. 注射翌日부터 被檢動物의 尿中에 蛋白 圓塊 등이 나타나기 始作하며, 第 3 日째에 尿中所見은 가장 甚하여 臨床檢査 및 ferrokinetics 를 施行하였으며, 實驗終了後 家兔의 腎臟을 摘出하여 病理組織學的 檢査를 實施하였다.

C) Canthalidin 腎炎

實兔를 燕麥으로 1 週間 飼育한 後 下記하는 바와 같은 方法으로 調製한 0.1% canthalidin 油液을 體重 kg 當 0.5~0.8 cc 를 皮下注射하였다. 注射第 6 日째 尿中에 蛋白 및 赤血球가 나타남을 볼 수 있으며 臨床檢査 및 ferrokinetics 를 施行하였으며, 實驗終了後 腎臟을 摘出하여 病理組織學的 檢査를 實施하였다.

Canthalidin 油液의 製法: Merck 製의 canthalidin 末을 0.1%로 olive 油에 溶解시켜 70°C 에 24 時間 incubator 에 넣어 完全히 熔融시킨 다음 使用하였음.

2. 實驗方法

A) ⁵¹Cr 과 ⁵⁹Fe 同時標識法

本實驗에 使用한 ⁵¹Cr 의 半減期는 27.8 日이며 0.32 MeV 의 γ 線과 4.29 KeV 의 K-X-線을 放出한다. ⁵⁹Fe 는 半減期가 45.1 日이며 3 種의 β 線 即 0.271, 0.462 및 1.56 MeV 와 3 種의 γ 線 即 0.191, 1.098 및 1.289 MeV 를 放出한다. ⁵¹Cr 標識는 Gray, Sterling¹⁹⁾ 및 Read²⁰⁾ 氏法에 依한 體外標識法을 使用하고, ⁵⁹Fe 標識는 Huff, Hennessy^{21,22)} 等이 發表한 體內標識法을 使用하였다. 即 A.C.D. 溶液 2 ml 가 들어있는 注射器로 家兔의 耳靜脈에서 10~15 ml 採血한後 約 15 分間 低速遠沈(1,000 r.p.m)한後 血漿을 分離하고 分離한 血漿中 1 ml 를 30 ml 의 生理食鹽水와 混合하여 赤血球洗滌用으로 남기고 이어 80~100 μ C 의 ⁵¹Cr* 溶液을 赤血球에 注入하여

* 原子力研究所에서 供給받음

37°C 恒溫水槽內에서 30 分間 가끔 흔들면서 靜置시킨 다음 赤血球와 同量의 生理食鹽水를 添加하고 또 100 mg 의 ascorbic acid 를 添加하여 赤血球에 標識되지 않은 ⁵¹Cr 을 還元시켰다. 이 赤血球解遊液을 다시 遠沈하여 위의 血漿-生理食鹽水混合液으로 2 回 洗滌한 다음 同量의 生理食鹽水로 解遊시켰다. 다음 이 標識된 赤血球解遊液을 注射器에 옮겨 이에 體重當 0.1 μ C 의 ⁵⁹Fe** 溶液을 添加하여 充分히 混合한後에 正確하게 1.0 ml 를 採取하여 蒸溜水 99.0 ml 을 添加하여 100 ml 을 標識液으로 하였다. ⁵¹Cr 이 標識된 赤血球와 ⁵⁹Fe 溶液의 混合液의 一定量을 家兔의 耳靜脈內에 徐徐히 注射한後 反對側에서 15~30 分 間隔으로 2 ml 式 heparin 을 添加한 注射器로 3~4 回 採血하고 第 2 日부터는 1~3 日 間隔으로 第 10 乃至 14 日頃까지 採血하였으며 一定量의 全血血漿 및 赤血球內의 放射能을 測定하는 한便 標準液과 比較測定하여 그 平均值를 c.p.m. 로 表示하였다. 放射能測定에는 scintillation detector(Tracerlab 의 crystal size 1 inch 乃至 Nuclear Chicago 의 crystal size 2 inch)와 crystal size 2 inch 의 well type scintillation detector 를 使用하였고 波高分析器(pulse height analyser)를 利用하여 同一試料內의 ⁵⁹Fe 와 ⁵¹Cr 을 各各 따로 測定하였다.

B) 血液量의 計算法

赤血球量(R.C.V.)은 注射後 10~20 分에 採血한 試料內의 ⁵¹Cr 放射能을 使用하여 算出하였고 血漿量(P.V.)은 血漿鐵消失曲線(plasma iron disappearance curve)을 片對數座標上에 plot 하여 time zero 에 延長한 總放射能을 얻어 各各 다음式에 依하여 算出하였다.

R.C.V. (ml)

$$= \frac{{}^{51}\text{Cr c.p.m./ml of standard} \times \text{injected volume} \times 100}{{}^{51}\text{Cr c.p.m./ml of R.B.C.}}$$

P.V. (ml)

$$= \frac{{}^{59}\text{Fe c.p.m./ml of standard} \times \text{injected volume} \times 100}{{}^{59}\text{Fe c.p.m./ml of plasma at time zero}}$$

⁵¹Cr 을 使用하여 算出한 總循環血液量과 ⁵⁹Fe 를 使用하여 얻은 總循環血液量사이에는 적지않은 差異가 있는 故로 ⁵¹Cr-赤血球量과 ⁵⁹Fe-血漿量을 合한 總量을 true whole blood volume 으로 하였다.

C) Ferrokinetics 의 計算法

Huff^{21,22)} 等과 Veall 및 Vetter²³⁾ 및 Haurani, Tocantins²⁴⁾ 等의 公式를 利用하였다.

i) 血漿鐵消失速度(plasma iron disappearance rate: P. I.D.) ⁵⁹Fe 및 ⁵¹Cr 混合液을 注射後 15 分 間隔으로 3~4 回 2 ml 式 heparin 을 添加한 注射器로 採血하여 各各 血漿을 分離하고 一定量의 血漿試料內에서의 ⁵⁹Fe 放射

** Radiochemical Center (England)에서 購入

能의 減衰曲線을 片對數座標上에 plot 하여 time zero 에 延長하여 얻은 總 ⁵⁹Fe 放射能이 50%로 減衰하는 時間을 分單位로 表示하였다.

ii) 血漿鐵交代率(plasma iron turnover rate: P.I.T.R.)
P.I.T.R.(mg/kg/day)

$$= \frac{\text{serum Fe(mg/ml)} \times \text{P.V. (ml)} \times 0.693 \times 24 \times 60}{\text{P.I.D. (min.)} \times \text{body weight(kg)}}$$

iii) 赤血球鐵利用率(red cell iron utilization rate: R.C.I.U.)

R.C.I.U.(%)

$$= \frac{\text{red cell } ^{59}\text{Fe c.p.m./ml} \times \text{R.C.U. (ml)} \times 100}{\text{standard } ^{59}\text{Fe c.p.m./ml} \times \text{injected vol. (ml)} \times 100}$$

R.C.I.U.는 赤血球內의 放射度가 最高值에 到達한 때의 百分率(%)과 日數(day)로 表示하였다.

iv) 赤血球鐵交代率(red cell iron turnover rate: R.C.I.T.)

R.C.I.T.(mg/kg/day)

$$= \frac{\text{P.I.T.R. (mg/kg/day)} \times \text{R.C.I.U. (%)}}{100}$$

v) 1日赤血球鐵新生率(Red cell iron renewed per day)
R.C.I. renewed per day (%)

$$= \frac{\text{R.C.I.T. (mg/d)} \times 100}{\text{circ. red cell iron (mg)}}$$

vi) 循環赤血球鐵(Circulating red cell iron: C.R.C.I.)
C.R.C.I.=Red cell iron conc.×R.C.V.

vii) 赤血球鐵濃度(Red cell iron concentration: R.C.I.C.)

$$\text{R.C.I.C. (mg/dl)} = \frac{\text{hemoglobin (gm/dl)} \times 0.034}{\text{hematocrit (%)}}$$

viii) 網狀球指數(Reticulocyte index)²⁴⁾

$$\text{Ret. index} = \text{Reticulocyte (%)}$$
$$\times \frac{\text{R.B.C. (10}^4\text{/cmm)}}{\text{normal R.B.C. (10}^4\text{/cmm)}}$$

ix) 赤血球鐵交代率指數(R.I.T.index)²⁴⁾

$$\text{R.I.T.index} = \frac{\text{R.C.I.T. (mg/day)}}{\text{circ. hemoglobin (gm)}}$$
$$\times \frac{\text{normal circ. hemoglobin (gm)}}{\text{normal R.C.I.T. (mg/day)}}$$

x) 血漿鐵交代率指數(P.I.T.index)²⁴⁾

$$\text{P.I.T.index} = \frac{\text{P.I.T.R. (mg/day)}}{\text{circ. hemoglobin (gm)}}$$
$$\times \frac{\text{normal circ. hemoglobin (gm)}}{\text{normal P.I.T.R. (mg/day)}}$$

xi) 有效造血指數(effective erythropoiesis index)²⁴⁾

$$\text{effective erythro. index} = \frac{\text{Ret. index} + \text{R.I.T. index}}{2}$$

以上의 各赤血球 및 血漿內의 放射能은 波高分析器를 다음 式에 따라 分離測定하였다.

$$\text{Net } ^{51}\text{Cr Count} = \frac{C - n \times F}{1 - m \times n} \dots \dots \dots (1)$$

$$\text{Net } ^{59}\text{Fe Count} = \frac{F - m \times C}{1 - m \times n} \dots \dots \dots (2)$$

$$m = \frac{\text{c.p.m. of standard (pure } ^{51}\text{Cr) in } ^{59}\text{Fe photopeak}}{\text{c.p.m. of standard (pure } ^{51}\text{Cr) in } ^{51}\text{Cr photopeak}}$$

$$n = \frac{\text{c.p.m. of standard (pure } ^{59}\text{Fe) in } ^{51}\text{Cr photopeak}}{\text{c.p.m. of standard (pure } ^{59}\text{Fe) in } ^{59}\text{Fe photopeak}}$$

C=measured c.p.m. in ⁵¹Cr photopeak

F=measured c.p.m. in ⁵⁹Fe photopeak

本實驗에서 使用된 波高分析器에서의 m은 0.001以下이고 n은 0.1~0.2이였으므로 上記의 (1) 및 (2)는

$$\text{Net } ^{51}\text{Cr Count} = C - n \times F$$

$$\text{Net } ^{59}\text{Fe Count} = F - m \times C \text{ 이 된다.}$$

D) 一般檢査法

赤血球數는 Hayem 氏液, 血色素值는 cyanomethemoglobin 法을, reticulocyte는 brilliant cresyl blue와 Wright stain 으로 dry method를, hematocrit 值는 Wintrobe의 microhematocrit tube를 使用하여 測定하고 血清鐵은 Barkan²⁵⁾의 變法을 適用, 血清 Ca와 Mg 值는 Yanagisawa²⁶⁾의 微量比色法을, B.U.N.은 Gentzkow²⁷⁾의 direct Nesslerization을, creatinine은 Bonsnes²⁸⁾의 Jaffe reaction을 使用하였으며 cholesterol 值는 Zlatkis²⁹⁾法으로 各各 測定하였다.

實驗成績

1. 對照群

平均體重 2.0 kg 內外의 正常白色家兎 20匹(血液檢査 및 ferrokinetics 用 各各 10匹씩)에 對한 各種 血液學的의 血液化學의 所見과 ferrokinetics의 成績을 보면 Table 1과 Table 2 a,b와 같다. 即 赤血球, hematocrit 血色素 및 網狀球值의 平均値는 各各 5.69±0.37 mill/m³, 41.6±2.5%, 13.7±0.8 mg/dl 및 0.7±0.3%이였다. 血清鐵, calcium, magnesium 및 cholesterol 值의 平均値는 各各 240.7±17 mg/dl, 6.8±0.8 mEq/L, 2.17±0.5 mEq/L 및 93.7±3.3 mg/dl 이고 血清內 creatinine과 B.U.N.의 平均値는 各各 1.1±0.1 mg/dl과 22.2±5.3 mg/dl 이였다.

한편 ferrokinetics에서 算出된 循環血液量을 보면 血漿量(P.V.), 赤血球量(R.C.V.) 및 全血液量(W.B.V.)의 平均値는 各各 41.6±1.8 ml/kg, 30.7±3.0 ml/kg 및 72.3±3.7 ml/kg 이였고 血漿鐵消失速度(P.I.D.)는 78.6±4.2分, 血漿鐵交代率(P.I.T.R.)은 1.38±0.11 mg/kg/day (2.98±0.64 mg/day), 赤血球鐵利用率(R.C.I.U.)은 89.6±3.3%, 赤血球鐵交代率(R.C.I.T.)은 1.24±0.38 mg/kg/day(2.66±0.77 mg/day), 赤血球鐵新生率(R.C.I. renewed per day)는 5.68±1.6%, 循環赤血球鐵(C.R.C.I.)는 24.4±5.7 mg/kg(52±12.9 mg), 赤血球鐵濃度(R.

Table 1. Hemogram and blood chemistry in normal rabbits

| Case No. | Wt. (kg) | R. B. C. (Mill/mm ³) | Hct. (%) | Hb. (g/dl) | Ret. (%) | Fe (μg/dl) | Ca (mEq/dl) | Mg (mEq/dl) | B. U. N. (mg/dl) | Creat. (mg/dl) | Cholest. (mg/dl) |
|----------|----------|----------------------------------|----------|------------|----------|------------|-------------|-------------|------------------|----------------|------------------|
| 1 | 2.6 | 6.36 | 46 | 14.5 | 0.8 | 220.3 | 7.6 | 2.17 | 21.5 | 1.3 | 80 |
| 2 | 2.4 | 5.32 | 44 | 13.0 | 1.0 | 236.6 | 5.6 | 1.67 | 20.0 | 1.3 | 106 |
| 3 | 2.0 | 5.70 | 40 | 13.5 | 0.7 | 216.9 | 6.4 | 2.00 | 25.0 | 1.1 | 90 |
| 4 | 2.4 | 5.40 | 38 | 13.0 | 1.0 | 252.2 | 7.5 | 3.33 | 15.5 | 0.9 | 80 |
| 5 | 1.9 | 5.60 | 41 | 13.0 | 0.5 | 267.4 | 5.8 | 1.83 | 13.0 | 1.2 | 90 |
| 6 | 2.2 | 5.85 | 43 | 14.0 | 0.7 | 251.5 | 6.4 | 2.67 | 21.3 | 1.0 | 105 |
| 7 | 1.8 | 5.40 | 39 | 13.3 | 1.2 | 236.5 | 7.5 | 1.85 | 25.5 | 1.0 | 80 |
| 8 | 1.4 | 5.43 | 43 | 14.0 | 0.4 | 225.1 | 6.4 | 2.13 | 22.5 | 1.3 | 106 |
| 9 | 2.2 | 6.27 | 41 | 14.3 | 0.5 | 260.3 | 7.5 | 2.15 | 30.5 | 1.2 | 95 |
| 10 | 2.5 | 5.55 | 41 | 14.0 | 0.5 | 240.0 | 7.5 | 1.85 | 27.0 | 1.1 | 105 |
| M±S.D. | 2.1±0.4 | 5.69±0.37 | 41.6±2.5 | 13.7±0.6 | 0.7±0.3 | 240.7±17 | 6.8±0.8 | 2.17±0.51 | 2.22±5.3 | 1.1±0.1 | 93.7±3.3 |

Table 2. (a) Ferrokinetics in normal rabbits

| Case No. | Whole blood | | | P.I.D. (min.) | P.I.T.R. | | R.C.I.U (%) | R.C.I.T. | |
|----------|--------------|----------------|----------------|---------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| | P.V. (ml/kg) | R.C.V. (ml/kg) | W.B.V. (ml/kg) | | (mg/kg/d) | (mg/d) | | (mg/kg/d) | (mg/d) |
| 1 | 39.0 | 33.3 | 72.3 | 84.0 | 1.59 | 4.134 | 91.7 | 1.46 | 3.796 |
| 2 | 40.1 | 32.4 | 72.5 | 77.0 | 1.44 | 3.456 | 92.4 | 1.33 | 3.192 |
| 3 | 39.8 | 35.4 | 75.2 | 79.0 | 1.25 | 2.500 | 87.5 | 1.09 | 2.180 |
| 4 | 41.9 | 30.3 | 72.2 | 73.0 | 1.24 | 2.976 | 93.0 | 1.15 | 2.760 |
| 5 | 42.4 | 24.4 | 66.8 | 82.0 | 1.28 | 2.332 | 84.5 | 1.08 | 2.052 |
| 6 | 41.1 | 28.1 | 69.2 | 79.0 | 1.52 | 3.344 | 93.5 | 1.42 | 3.124 |
| 7 | 44.5 | 30.0 | 74.5 | 83.5 | 1.37 | 2.466 | 90.5 | 1.24 | 2.232 |
| 8 | 40.7 | 30.9 | 71.6 | 72.0 | 1.42 | 1.988 | 89.4 | 1.27 | 1.778 |
| 9 | 42.3 | 32.1 | 74.4 | 75.0 | 1.37 | 3.014 | 84.2 | 1.15 | 2.530 |
| 10 | 44.0 | 30.5 | 74.5 | 81.0 | 1.34 | 3.350 | 89.0 | 1.19 | 2.975 |
| M±S.D. | 41.6±1.8 | 30.7±3.0 | 72.3±2.7 | 78.6±4.2 | 1.38±0.11 | 2.98±0.64 | 89.6±3.3 | 1.24±0.36 | 2.66±0.77 |

P.V. : Plasma volume
 R.C.V. : Red cell volume
 W.B.V. : Whole blood volume

P.I.D. : Plasma iron disappearance rate
 P.I.T.R. : Plasma iron turnover rate
 R.C.I.U. : Red cell iron utilization rate
 R.C.I.T. : Red cell iron turnover rate

C.I.C.)는 1.13±0.06 mg/dl, P.I.T.R-R.C.I.T.는 0.29±0.089, 網狀球指數(Reticulocyte index)는 0.725±0.26, 赤血球鐵交代率指數(R. I. T. index)는 1.0±0.2 血漿鐵交代率指數(P. I. T. index)는 1.05±0.28 有効造血指數(effective erythropoiesis index)는 0.86±0.38 이었다. 한 便 ⁵¹Cr 를 利用한 赤血球半殘生壽命(apparent red cell half survival time: ⁵¹Cr T_{1/2})의 平均値는 13.6±1.3 日 이었다.

以上 記述한 正常値의 諸成績은 여러學者^{4,34,12}들이 報告한 正常値와 類似하였다.

2. Potassium perchlorate(P.P.)投與群

平均體重 2.0 kg 內外의 白色家兔 20 匹(血液檢査 및

ferrokinetics 用 各各 10 匹씩)에 1% potassium perchlorate 水溶液을 kg 當 1.0~1.5 cc 를 皮下注射한後 尿所 見의 變化를 나타내는 第3日의 各種 血液學的, 血液化學的 所見 및 ferrokinetics 의 成績을 보면 Table 3 과 Table 4 와 같다. 即 赤血球, hematocrit, 血色素 및 網狀球의 平均値는 各各 3.7±0.4 mill/mm³, 37±5%, 12.3±1.5 gm/dl 및 0.8±0.2%로 對照群에 比하여 平均値는 各各 顯著히 減少되어 있으나(p<0.005, p<0.005, 및 p>0.005), 網狀球의 平均値에는 差異가 없었다(p>0.1). 血清鐵値는 208.1±14.5 μg/dl 로 對照群에 比하여 顯著한 差로 減少하였고(p<0.005), 血清 calcium 値는 7.1±1.0 mEq/L로 對照群에 比하여 有意한 差를 볼 수

Table 2 (b). Ferrokinetics in normal rabbits

| Case No. | R.C.I. renewed/d (%) | C.R.C.I. | | R.C.I.C. (mg/dl) | P.I.T.R.-R.C.I.T. | Ret. index | R.I.T. index | P.I.T. index | Effective erythro-poietic index | T _{1/2} (⁵¹ Cr) (d) |
|----------|----------------------|----------|---------|------------------|-------------------|------------|--------------|--------------|---------------------------------|--|
| | | (mg/kg) | (mg) | | | | | | | |
| 1 | 8.38 | 17.35 | 45.3 | 1.14 | 0.338 | 0.898 | 1.43 | 1.40 | 1.16 | 15.5 |
| 2 | 7.85 | 16.92 | 40.6 | 1.01 | 0.264 | 0.930 | 1.19 | 1.67 | 1.06 | 14.0 |
| 3 | 5.12 | 24.40 | 48.8 | 1.15 | 0.320 | 0.700 | 0.82 | 0.85 | 0.76 | 13.5 |
| 4 | 5.11 | 24.35 | 58.2 | 1.16 | 0.216 | 0.947 | 1.04 | 1.01 | 0.99 | 12.5 |
| 5 | 4.22 | 30.37 | 57.7 | 1.08 | 0.280 | 0.491 | 0.77 | 0.79 | 0.63 | 15.5 |
| 6 | 4.99 | 30.41 | 66.9 | 1.11 | 0.220 | 0.725 | 1.17 | 1.13 | 0.95 | 12.0 |
| 7 | 4.40 | 31.17 | 56.1 | 1.16 | 0.214 | 1.137 | 0.84 | 0.83 | 0.99 | 12.0 |
| 8 | 7.59 | 16.71 | 23.4 | 1.12 | 0.210 | 0.379 | 0.67 | 0.67 | 0.52 | 14.5 |
| 9 | 4.33 | 26.55 | 58.4 | 1.23 | 0.484 | 0.553 | 0.95 | 1.02 | 0.75 | 12.5 |
| 10 | 4.77 | 25.76 | 64.4 | 1.16 | 0.375 | 0.491 | 1.12 | 1.13 | 0.81 | 14.0 |
| M±S.D. | 5.68±1.6 | 24.4±5.7 | 52±12.9 | 1.13±0.06 | 0.29±0.089 | 0.725±0.26 | 1.0±0.2 | 1.05±0.28 | 0.83±0.38 | 13.6±1.33 |

C.R.C.I.: Circulating red cell iron

R.C.I.C.: Red cell iron concentration

없었으나(p>0.2) 血清 magnesium 値는 2.61±0.53 mEq/L 로 對照値에 比하여 有意한 差로 增加함을 볼 수 있었고(p<0.05) 血清 cholesterol 値는 95±9.5 mg/dl 로 對照群과 差異가 없었고(p<0.3) 血清 creatinine 値 및 BUN 値는 各各 1.4±0.3 mg/dl 과 27.2±1.3 mg/dl 로 增加를 보이거나(p<0.005, p<0.005) 臨床像으로는 正常이었다. 尿所見을 보면 모두 (++) 乃至 (###)의 蛋白尿와 顯微鏡上 圓壩가 보이거나 赤血球는 正常範圍 乃至 간혹 增加된 것을 볼 수 있었다.

한편 ferrokinetics 에서 算出된 循環血液量을 보면 血漿量(P.V.), 赤血球量(R.C.V.) 및 全血液量(W.B.V.)의 平均値는 各各 40.9±2.1 ml/kg, 28.5±2.0 ml/kg 및 69.4±5.5 ml/kg 로 對照群에 比하여 血漿量에서는 差가 없었으나(p<0.3) 赤血球量과 全血液量은 各各 有意한

減少를 보여 주었다(p<0.05, p<0.05) 各 ferrokinetics 値를 보면 血漿鐵消失速度(P.I.D.)는 91±8.6 分으로 對照群에 比하여 顯著하게 遲延되어있고(p<0.005) 血漿鐵交代率(P.I.T.R.)는 0.93±0.12 mg/kg/day(1.93±0.3 mg/day), 赤血球鐵利用率(R.C.I.U.)는 72.2±5.0%로 對照群에 比하여 各各 顯著한 減少를(p<0.005, p<0.005), 赤血球鐵交代率(R.C.I.T.)는 0.67±0.1 mg/kg/day(1.30±0.6 mg/day) 赤血球鐵新生率(R.C.I. renewed/day)은 0.98±0.2%로 對照群에 比하여 顯著히 減少되어 있었다(p<0.005, p<0.005). 循環赤血球鐵(C.R.C.I.)은 34.4±4.3 mg/kg(71.5±11.3 mg) 赤血球鐵濃度(R.C.I.C.)는 1.11±0.06 mg/dl 로 對照群에 比하여 有意한 差가 없었으며(p>0.3, p>0.2) P.I.T.R-R.C.I.T. 는 0.53±0.11 로 對照群에 比하여 顯著한 差로 增加되

Table 3 (a). Hemogram and blood chemistry in rabbits with potassium perchomate

| Case No. | Wt. (kg) | R.B.C. (mill/mm ³) | Hct. (%) | Hb (g/dl) | Ret. (%) | Fe (μg/dl) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) |
|----------|----------|--------------------------------|----------|-----------|----------|------------|------------|------------|
| 1 | 2.2 | 3.50 | 35 | 12.2 | 1.0 | 226 | 6.6 | 2.67 |
| 2 | 2.2 | 3.02 | 30 | 10.8 | 0.8 | 178.2 | 7.4 | 3.17 |
| 3 | 2.1 | 3.80 | 40 | 12.7 | 0.5 | 224.7 | 5.4 | 3.00 |
| 4 | 1.9 | 3.70 | 38 | 11.5 | 0.7 | 198.7 | 8.0 | 1.83 |
| 5 | 2.0 | 3.60 | 36 | 11.0 | 1.2 | 214.3 | 7.4 | 2.60 |
| 6 | 2.2 | 4.60 | 45 | 15.5 | 0.5 | 216.0 | 5.4 | 3.10 |
| 7 | 2.0 | 3.40 | 35 | 11.0 | 1.0 | 201.5 | 6.7 | 1.90 |
| 8 | 2.0 | 4.50 | 44 | 14.7 | 0.8 | 209.8 | 8.2 | 2.00 |
| 9 | 2.1 | 3.50 | 35 | 11.7 | 0.7 | 196.8 | 7.5 | 3.15 |
| 10 | 2.0 | 3.42 | 34 | 11.4 | 1.2 | 215.3 | 8.0 | 2.70 |
| M±S.D. | 2.1±0.1 | 3.7±0.4 | 37±5 | 12.3±1.5 | 0.8±0.2 | 208.1±14.5 | 7.1±1.0 | 2.61±0.53 |

Table 3 (b). Blood chemistry and urinalysis in rabbits with potassium perchlorate

| Case No. | B.U.N.(mg/dl) | Creat.(mg/dl) | Cholest(mg/dl) | Urine | |
|----------|---------------|---------------|----------------|---------|----------------|
| | | | | Albumin | Micro. finding |
| 1 | 26.5 | 1.0 | 80 | +++ | 0-3 R.B.C. |
| 2 | 28.9 | 1.2 | 90 | ++ | 0-2 R.B.C. |
| 3 | 27.3 | 1.5 | 106 | ++ | 3-13 R.B.C. |
| 4 | 26.0 | 1.1 | 89 | +++ | 0-3 R.B.C. |
| 5 | 27.0 | 2.1 | 105 | ++ | 1-3 R.B.C. |
| 6 | 26.0 | 1.5 | 106 | ++ | 0-2 R.B.C. |
| 7 | 28.9 | 1.3 | 95 | +++ | 5-7 R.B.C. |
| 8 | 27.0 | 1.3 | 87 | +++ | 0-2 R.B.C. |
| 9 | 25.5 | 1.2 | 105 | ++ | 0-2 R.B.C. |
| 10 | 29.0 | 1.3 | 90 | ++ | 0-3 R.B.C. |
| M±S.D. | 27.2±1.3 | 1.4±0.3 | 95±9.5 | | |

Table 4 (a). Ferrokinetics in rabbits with potassium perchlorate

| Case No. | Whole blood | | | P.I.D. (min.) | P.I.T.R. | | R.C.I.U. (%) | R.C.I.T. | |
|----------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------|----------|-----------------|-----------|----------|
| | P.V. (ml/kg) | R.C.V. (ml/kg) | W.B.V. (ml/kg) | | (mg/kg/d) | (mg/d) | | (mg/kg/d) | (mg/d) |
| 1 | 44.2 | 25.3 | 69.5 | 93 | 0.94 | 2.068 | 65.8 | 0.62 | 1.364 |
| 2 | 42.3 | 29.3 | 71.6 | 90 | 0.79 | 1.738 | 67.9 | 0.54 | 1.188 |
| 3 | 41.9 | 31.2 | 73.1 | 84 | 1.03 | 2.163 | 78.5 | 0.81 | 1.701 |
| 4 | 40.6 | 29.1 | 69.7 | 108 | 0.77 | 1.463 | 76.5 | 0.59 | 1.121 |
| 5 | 40.0 | 30.8 | 70.8 | 90 | 1.01 | 2.020 | 67.8 | 0.68 | 1.360 |
| 6 | 39.5 | 28.0 | 67.5 | 96 | 0.92 | 2.024 | 74.9 | 0.69 | 1.518 |
| 7 | 43.7 | 29.6 | 73.3 | 87 | 1.03 | 2.060 | 80.5 | 0.83 | 1.660 |
| 8 | 40.5 | 27.9 | 68.4 | 99 | 0.86 | 1.720 | 68.4 | 0.59 | 1.180 |
| 9 | 39.0 | 28.5 | 67.5 | 79 | 0.84 | 1.764 | 73.5 | 0.62 | 1.302 |
| 10 | 37.6 | 25.1 | 62.7 | 84 | 1.13 | 2.260 | 68.5 | 0.77 | 1.540 |
| M±S.D. | 40.9±2.1 | 28.5±2.0 | 69.4±5.5 | 91±8.6 | 0.93±0.12 | 1.93±0.3 | 72.2±5.0 | 0.67±0.1 | 1.30±0.6 |

Table 4 (b). Ferrokinetics in rabbits with potassium perchlorate

| Case No. | R.C.I. renewed/d (%) | C.R.C.I. | | R.C.I.C. (mg/dl) | PITR— RCIT | Ret index | R.I.T. index | P.I.T. index | Effective erythropoietic index | T _{1/2} (⁵¹ Cr) (d) |
|----------|----------------------------|----------|-----------|---------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|---|
| | | (mg/kg) | (mg) | | | | | | | |
| 1 | 0.74 | 38.3 | 84.3 | 1.15 | 0.704 | 0.614 | 0.51 | 0.70 | 0.56 | 12.5 |
| 2 | 0.62 | 39.5 | 87.0 | 1.22 | 0.550 | 0.417 | 0.45 | 0.59 | 0.43 | 12.0 |
| 3 | 1.01 | 38.2 | 80.2 | 1.08 | 0.462 | 0.333 | 0.64 | 0.73 | 0.48 | 13.5 |
| 4 | 1.00 | 31.2 | 59.3 | 1.03 | 0.342 | 0.455 | 0.42 | 0.49 | 0.43 | 12.0 |
| 5 | 1.14 | 25.4 | 50.8 | 1.04 | 0.660 | 0.756 | 0.51 | 0.68 | 0.63 | 13.0 |
| 6 | 0.95 | 32.9 | 72.3 | 1.17 | 0.505 | 0.403 | 0.57 | 0.69 | 0.48 | 13.5 |
| 7 | 1.30 | 32.1 | 64.2 | 1.07 | 0.400 | 0.596 | 0.62 | 0.70 | 0.61 | 11.0 |
| 8 | 0.84 | 35.2 | 70.4 | 1.14 | 0.540 | 0.630 | 0.44 | 0.58 | 0.53 | 12.5 |
| 9 | 1.10 | 35.6 | 76.8 | 1.14 | 0.452 | 0.429 | 0.49 | 0.60 | 0.45 | 10.5 |
| 10 | 1.11 | 34.8 | 69.5 | 1.14 | 0.720 | 0.715 | 0.58 | 0.76 | 0.64 | 13.5 |
| M±S.D. | 0.98±0.2 | 34.4±4.3 | 71.5±11.3 | 1.11±0.06 | 0.53±0.11 | 0.535±0.13 | 0.52±0.07 | 0.65±0.08 | 0.525±0.23 | 12.4±1.05 |

었다($p < 0.005$).

한편 網狀球指數(Ret. index)는 0.535 ± 0.13 , 赤血球鐵交代率指數(R.I.T. index)는 0.52 ± 0.07 , 血漿鐵交代率指數(P.I.T. index)는 0.65 ± 0.08 로 對照群에 比하여 顯著한 減少를 보였고($p < 0.005$, $p < 0.005$), 有効造血指數(effective erythropoiesis index)는 0.525 ± 0.23 으로 對照群에 比하여 有意한 減少를 보였다($p < 0.025$).

한편 ^{51}Cr 을 利用한 赤血球半殘生壽命(apparent red cell half survival time: $^{51}\text{Cr T}_{1/2}$)의 平均値는 12.4 ± 1.05 日로 對照群에 比하여 差異가 없었다.

3. Canthalidin (Canth) 投與群

平均體重 2.0 kg 内外의 白色家兔 20 匹(血液檢査 및 ferrokinetics 用 各各 10 匹씩)에 0.1% Canthalidin 油液을 kg 當 0.5~0.8 cc 를 皮下注射後 尿所見이 顯著한 第6日째 實施한 各種 血液學的, 血液化學의 所見 및 ferrokinetics 의 成績을 보면 Table 5 및 Table 6 과 같다. 即 赤血球 hematocrit 値 血色素 및 網狀球의 平均値는 各各 $3.36 \pm 0.41 \text{ mill/mm}^3$, $35 \pm 4.0\%$, $11.5 \pm 0.9 \text{ gm/dl}$ 및 $1.1 \pm 0.2\%$ 이었으며 이는 對照群에 比하여 顯著한 差를 보이고($p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$ 및 $p < 0.005$) P.P. 投與群과 比較하여 赤血球와 網狀球의 平均値는 有意한 差를 보이나($p < 0.01$, $p < 0.005$) hematocrit 와 血色素의 平均値에서는 有意한 差가 없었다($p > 0.1$, $p > 0.05$).

한편 血清鐵値는 $214.8 \pm 15.1 \mu\text{g/dl}$ 로 對照群에 比하여 顯著한 減少를 보였으나($p < 0.005$) P.P. 投與群에 比하여 有意한 差가 없었다($P < 0.3$), 血清 calcium 値는 $6.2 \pm 1.0 \text{ mEq/L}$ 로 對照群과 比較하여 有意한 差는 없었으나($p > 0.05$) P.P. 投與群에 比하여 有意한 差를 보였다($p < 0.05$). 血清 magnesium 値는 $2.51 \pm 0.4 (\text{mEq/L})$ 血清 cholesterol 値는 $92.8 \pm 10.1 \text{ mg/dl}$ 로 對照群과

P.P. 投與群에 比하여 各各 有意한 差가 없었다($p > 0.05$, $p > 0.3$, $p > 0.3$ 및 $p > 0.3$). BUN 値는 $3.5 \pm 8.0 \text{ mg/dl}$, 血清 creatinine 値는 $2.6 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 로 對照群과 P.P. 投與群에 比하여 各各 顯著한 差를 보였다($p < 0.005$, $p < 0.005$, 와 $p < 0.05$, $p < 0.005$). 尿所見을 보면 모두 (+) 乃至 (++)의 蛋白尿를 보이고 顯微鏡上 赤血球의 顯著한 增加를 볼 수 있었다.

한편 ferrokinetics 에서 算出된 循環血液量을 보면 血漿量(P.V.), 赤血球量(R.C.V.) 및 全血液量(W.B.V.)의 平均値는 各各 $4.10 \pm 5.3 \text{ ml/kg}$, $21.8 \pm 4.7 \text{ ml/kg}$ 및 $62.8 \pm 5.6 \text{ ml/kg}$ 로 血漿量은 對照群과 P.P. 投與群에 比하여 有意한 差가 없었으나($p > 0.3$, $p > 0.4$) 赤血球量과 全血液量은 對照群에 比하여 顯著한 減少를 보였으며($p < 0.005$, $p < 0.005$) P.P. 投與群에 比하여 도 有意한 減少를 보였다($p < 0.005$, $p < 0.01$). 各 ferrokinetics 値를 보면 血漿鐵消失速度(P.I.D.)는 85 ± 15.3 分으로 對照群에 比하여 有意하게 遲延되어 있으나($p < 0.05$) P.P. 投與群에 比하면 有意한 差는 없었다($p > 0.1$). 血漿鐵交代率(P.I.T.R.)은 $0.96 \pm 0.1 \text{ mg/kg/day}$ ($1.973 \pm 0.53 \text{ mg/day}$), 赤血球鐵利用率(R.C.I.U.)은 $68.9 \pm 5.5\%$, 赤血球鐵交代率(R.C.I.T.)은 $0.66 \pm 0.1 \text{ mg/kg/day}$ ($1.335 \pm 0.65 \text{ mg/day}$), 赤血球鐵新生率(R.C.I. renewed per day)는 $1.03 \pm 0.2\%$ 로 對照群에 比하여 顯著히 減少되어 있었으며(모두 $p < 0.005$), P.P. 投與群과 比較하면 有意한 差가 없었다($p > 0.2$, $p > 0.005$, $p > 0.4$ 및 $p > 0.2$). 循環赤血球鐵(C.R.C.I.)은 $31.7 \pm 2.2 \text{ mg/kg}$ ($65.0 \pm 4.6 \text{ mg}$) 로 對照群에 比하여 顯著히 增加되어 있었으며($p < 0.005$) P.P. 投與群에 比하여 若干 減少되어 있었으나 有意한 差는 없었다. 赤血球鐵濃度(R.C.I.C.)는 $1.12 \pm 0.78 \text{ mg/dl}$ 로 對照群과 P.P. 投與群에 比하여 有意한 差가 없었으며($p > 0.4$, $p > 0.4$) P.I.T.R.—R.C.I.T. 値는

Table 5 (a). Hemogram and blood chemistry in rabbits with canthalidin

| Case No. | Wt. (kg) | R.B.C. (mill/mm ³) | Hct (%) | Hb (g/dl) | Ret. (%) | Fe (μg/dl) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) |
|----------|-----------|--------------------------------|---------|------------|-----------|--------------|------------|------------|
| 1 | 2.0 | 3.12 | 31 | 11.4 | 0.8 | 224.7 | 7.1 | 2.33 |
| 2 | 2.0 | 4.00 | 41 | 13.0 | 1.0 | 245.0 | 6.9 | 2.00 |
| 3 | 1.9 | 3.79 | 38 | 12.0 | 1.2 | 215.3 | 4.8 | 2.83 |
| 4 | 2.1 | 3.90 | 40 | 12.7 | 1.3 | 185.4 | 6.2 | 2.17 |
| 5 | 2.1 | 3.54 | 36 | 11.0 | 1.0 | 212.5 | 7.2 | 3.12 |
| 6 | 2.2 | 3.02 | 35 | 10.5 | 1.3 | 215.7 | 7.0 | 3.00 |
| 7 | 2.1 | 3.00 | 31 | 11.0 | 1.2 | 217.8 | 4.9 | 2.83 |
| 8 | 2.0 | 3.12 | 36 | 12.0 | 1.0 | 214.3 | 6.1 | 2.30 |
| 9 | 2.0 | 3.05 | 35 | 10.5 | 0.8 | 207.0 | 4.8 | 2.17 |
| 10 | 2.1 | 3.02 | 31 | 11.0 | 1.0 | 209.0 | 6.9 | 2.33 |
| M ± S.D. | 2.1 ± 0.1 | 3.36 ± 0.41 | 35 ± 4 | 11.5 ± 0.9 | 1.1 ± 0.2 | 214.8 ± 15.1 | 6.2 ± 1.0 | 2.51 ± 0.4 |

Table 5 (b). Blood chemistry and urinalysis in rabbits with canthaldin

| Case No. | B.U.N. (mg/dl) | Creat. (mg/dl) | Cholest. (mg/dl) | Urine | |
|----------|----------------|----------------|------------------|---------|----------------|
| | | | | Albumin | Micro. finding |
| 1 | 27 | 2.6 | 80 | + | 10—15 R.B.C. |
| 2 | 25 | 3.1 | 90 | ++ | 15—20 R.B.C. |
| 3 | 29 | 2.2 | 105 | + | 10—15 R.B.C. |
| 4 | 38 | 2.6 | 102 | ++ | 15—20 R.B.C. |
| 5 | 21.5 | 1.9 | 103 | + | 20—25 R.B.C. |
| 6 | 40 | 3.0 | 101 | ++ | 5—10 R.B.C. |
| 7 | 38 | 2.6 | 80 | ++ | 10—15 R.B.C. |
| 8 | 38 | 2.5 | 92 | + | 3—5 R.B.C. |
| 9 | 45 | 2.2 | 95 | ++ | 15—20 R.B.C. |
| 10 | 48 | 2.5 | 80 | + | 10—15 R.B.C. |
| M±S.D. | 35±8 | 2.6±0.3 | 92.8±10.1 | | |

Table 6(a). Ferrokinetics in rabbits with canthaldin

| Case No. | P.V. (ml/kg) | R.C.V. (ml/kg) | W.B.V. (ml/kg) | P.I.D. (min.) | P.I.T.R. | | R.C.I.U. (%) | R.C.I.T. | |
|----------|--------------|----------------|----------------|---------------|-----------|------------|--------------|-----------|------------|
| | | | | | (mg/kg/d) | (mg/d) | | (mg/kg/d) | (mg/d) |
| 1 | 45.5 | 16.3 | 61.8 | 60 | 0.98 | 1.960 | 68.9 | 0.68 | 1.350 |
| 2 | 47.5 | 16.9 | 64.4 | 69 | 1.00 | 2.000 | 56.5 | 0.57 | 1.140 |
| 3 | 43.8 | 21.2 | 65.0 | 99 | 0.74 | 1.406 | 65.0 | 0.48 | 0.912 |
| 4 | 34.3 | 20.9 | 55.2 | 93 | 0.79 | 1.659 | 69.8 | 0.55 | 1.155 |
| 5 | 40.7 | 28.1 | 68.6 | 69 | 1.10 | 2.310 | 75.6 | 0.83 | 1.743 |
| 6 | 36.4 | 27.4 | 63.8 | 75 | 0.94 | 2.068 | 68.5 | 0.64 | 1.408 |
| 7 | 42.2 | 26.9 | 69.1 | 96 | 1.07 | 2.247 | 75.5 | 0.81 | 1.701 |
| 8 | 41.1 | 15.2 | 56.3 | 105 | 0.87 | 1.740 | 68.0 | 0.59 | 1.180 |
| 9 | 45.8 | 22.4 | 69.2 | 94 | 1.08 | 2.160 | 68.9 | 0.74 | 1.480 |
| 10 | 32.0 | 22.2 | 54.2 | 87 | 1.04 | 2.184 | 72.5 | 0.75 | 1.575 |
| M±S.D. | 41.0±5.3 | 21.8±4.7 | 62.8±5.6 | 85±15.3 | 0.96±0.1 | 1.973±0.53 | 68.9±5.5 | 0.66±0.1 | 1.365±0.65 |

Table 6(b). Ferrokinetics in rabbits with canthaldin

| Case No. | R.C.I. renewed /d (%) | C.R.C.I. | | R.C.I.C. (mg/dl) | PITR—RCIT | Ret. index | R.I.T. index | P.I.T. index | Effective erythropoietic index | T½ (⁵¹ Cr) (d) |
|----------|-----------------------|----------|----------|------------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------------|
| | | (mg/kg) | (mg) | | | | | | | |
| 1 | 1.17 | 31.7 | 63.3 | 1.25 | 0.600 | 0.435 | 0.51 | 0.66 | 0.47 | 12.0 |
| 2 | 0.84 | 34.0 | 68.0 | 1.16 | 0.860 | 0.702 | 0.43 | 0.68 | 0.56 | 12.5 |
| 3 | 0.76 | 32.8 | 62.4 | 1.07 | 0.494 | 0.800 | 0.34 | 0.48 | 0.57 | 10.5 |
| 4 | 0.83 | 31.4 | 66.0 | 1.08 | 0.504 | 0.884 | 0.43 | 0.56 | 0.65 | 12.0 |
| 5 | 1.24 | 32.0 | 67.3 | 1.04 | 0.567 | 0.614 | 0.65 | 0.78 | 0.63 | 12.1 |
| 6 | 1.02 | 28.5 | 62.8 | 1.02 | 0.660 | 0.684 | 0.53 | 0.70 | 0.61 | 12.5 |
| 7 | 1.08 | 35.9 | 75.3 | 1.21 | 0.546 | 0.632 | 0.64 | 0.76 | 0.63 | 10.0 |
| 8 | 0.94 | 31.6 | 63.1 | 1.13 | 0.560 | 0.544 | 0.44 | 0.59 | 0.49 | 9.8 |
| 9 | 1.28 | 29.1 | 58.1 | 1.02 | 0.680 | 0.435 | 0.56 | 0.73 | 0.49 | 13.5 |
| 10 | 1.18 | 30.4 | 63.8 | 1.21 | 0.609 | 0.526 | 0.59 | 0.74 | 0.55 | 12.5 |
| M±S.D. | 1.03±0.2 | 31.7±2.2 | 65.0±4.6 | 1.12±0.78 | 0.608±0.11 | 0.627±0.15 | 0.51±0.1 | 0.67±0.11 | 0.565±0.25 | 11.7±1.22 |

0.608±0.147 로 對照群에 比하면 顯著한 差를 보이나 ($p < 0.005$) P.P. 投與群과 比較하면 有意한 差가 없었다 ($p > 0.05$). 網狀球指數(Ret. index)는 0.627±0.15 로 對照群과 P.P. 投與群에 比하여 各各 有意한 差가 없었으며 ($p > 0.1$, $p > 0.4$) 赤血球鐵交代率指數(R.I.T. index)는 0.51±0.1, 血漿鐵交代率指數(P.I.T. index)는 0.67±0.11 로 對照群에 比하여 顯著히 減少되어 有意한 差를 보였으며 ($p < 0.005$, $p < 0.005$) P.P. 投與群과 比較하여 有意한 差가 없었다 ($p > 0.4$, $p > 0.4$).

有効造血指數(effective erythropoiesis index)는 0.565±0.25 로 對照群에 比하여 有意하게 減少하였으나 ($p > 0.05$) P.P. 投與群과 比하면 有意한 差가 없었다 ($p < 0.1$). 한편 ^{51}Cr 를 利用한 赤血球半殘生壽命(apparent red cell half survival time: ^{51}Cr T $\frac{1}{2}$)의 平均値는 11.7±1.22 日로 對照群에 比하여 輕度로 短縮되었으며 ($p < 0.05$) P.P. 投與群에 比하면 有意한 差가 없었다 ($p > 0.1$).

總括 및 考按

腎性貧血의 發生機轉에 關하여는 上述한바와 같이 많은 報告가 있으나 아직 不明한 點이 적지않아 最近 各種 放射性同位元素를 利用하여 各種 疾患에 隨伴되는 貧血의 本態를 鐵代謝面에서 追究하여 鐵의 中間代謝 및 造血能을 觀察하고 定性的일뿐만 아니라 定量的으로 把握할려는 研究가 많이 報告되고 있다. 著者는 家兎를 使用하여 實驗的으로 腎炎을 일으켜 造血能에 如何한 影響을 미치는가를 觀察하여 보았다.

腎疾患에 惹起되는 貧血의 成因에 關하여 Becher는 動脈의 攣縮으로 인한 皮膚의 循環障害에 의한 假性貧血과 水血症(hydremia)으로 說明하고 있으며 細尿管機轉不全時 血液殘餘窒素, 尿素, 尿酸의 增加와 같이 腸內 廢敗物이 蓄積할때 顯著한 貧血을 보인다고 報告한바 있고 Emerson,⁷⁾ Chaplin,⁸⁾ Muirhead,⁹⁾ Loge,¹⁰⁾ Desfor-ges¹²⁾ 등은 赤血球壽命이 短縮되어 溶血의 亢進이 成因이 된다고 하였다. Kuroyanagi,³⁰⁾ Joske,³¹⁾ Finch³²⁾와 Kaye¹³⁾ 등은 殘餘窒素上昇에 의한 骨髓機能障害가 腎性貧血의 原因이라고 하였다.

한편 Jacobson,¹¹⁾ Goldwasser,³³⁾ Osnes,³⁴⁾ Reismann¹⁷⁾과 Naets¹⁴⁻¹⁶⁾ 등은 腎에서 生成되는 造血促進因자의 缺乏이 成因이 된다고 하였고 Muirhead⁹⁾는 家兎에서 兩腎摘出後 血中鐵量 및 網狀球의 增加를 보는反面 血色素와 赤血球는 減少하고 脾臟에 鐵蓄積을 보고 赤血球破壞促進으로 溶血의 亢進을 觀察할 수 있다고하며 貧血과 azotemia 와는 有關하지만 殘餘窒素値가 上昇된 兩腎摘出개를 腹膜灌流한後 貧血은 恢復되지않아 殘餘窒素가 貧血에 直接 관련되지 않으며 또 溶血이 網狀球增加

와 隨伴되어 이것은 骨髓障害가 없다는것을 意味한다고 했다. Desfor-ges¹²⁾는 腎性貧血은 腎不全에 招來되는 한 症候이나 腎疾患의 程度와 病型과는 無關하며 한개의 障碍가 아니고 여러가지 病理機轉으로 惹起된다고 하였고 ^{51}Cr 를 利用하여 donor cell의 壽命과 autotransfused cell과 比較하여 溶血의 原因은 赤血球外因子(extracorpuscular factor)에 起因하는 것으로 赤血球壽命短縮이 azotemia와 無關하다고 했다. 또 放射性鐵(^{59}Fe)을 利用하여 赤血球鐵交代率을 測定하여 特異한 造血能障害를 觀察하여 骨髓不全은 溶血에 對한 代償이 아닌가 主張한바 있다. 그러나 azotemia가 直接 骨髓를 抑制할 可能性도 否定하지는 못하였다. Kaye¹³⁾는 血中尿素窒素가 上昇할 때 血色素減少에 一種의 潛伏期가 있는데 이期間동안 骨髓機能은 抑制되어 新生細胞離脫이 成熟한 赤血球破壞보다 적어지고 이때 鐵代謝障碍가 招來되고 溶血因子가 이에 附加된 것이라고 說明하였다. 또 그는 血中尿素窒素量이 8 mg/dl 上昇하면 血色素量은 1 mg/dl 씩 低下된다고 하였다. Reissmann¹⁷⁾은 動物實驗에서 兩腎摘出, 水銀劑注入 및 兩尿管結紮等の 여러 術式으로 腎組織에 損傷을 일으켜 造血能을 比較觀察하기 爲하여 急性出血處置를 한後 放射性鐵利用도와 網狀球를 追究하였다. 即 腎摘出과 水銀劑注入群에서는 造血反應이 없었는데 反하여 尿管結紮群에서는 거의 正常으로 前者는 造血促進因子(erythropoietin)投與도 造血反應이 促進되어 血中尿素窒素 등 殘餘窒素蓄積이 造血反應抑制의 原因은 아 된다고 하였고 또 腎細尿管組織이 造血反應에 必要한 役割을 한다고 했다.

Naets¹⁴⁻¹⁶⁾는 實驗動物에서 兩腎摘出과 兩尿管結紮群을 比較하여 摘出群에서 血漿鐵消失速度가 遲延되고 血漿鐵交代率이 減少되어 이와같은 鐵利用率의 減少結果는 骨髓機能不全에 觀察할 수 있는 것이라고 하였고 尿管結紮群에선 血中尿素窒素가 上昇되어 있는데도 造血能은 잘 維持되어 이와같은 毒性代謝物의 腎排出不能이 造血能抑制의 原因은 되지 않는다고 했다. 또 腎摘出群에 造血促進因子를 投與하여 正常 骨髓所見을 보았다고 했다.

Erslev³⁵⁾는 動物實驗에서 腎性貧血은 代謝障碍와 密接한 關係가 있다고하며 이때 造血促進因자의 生成 및 放出은 低下되고 또 이因子에 對한 造血能의 反應은 溶血 및 血液損失을 일으키고 造血細胞代謝를 抑制할뿐 아니라 造血促進因자의 生成을 調節하는(組織 O_2 tension)過程을 抑制한다고 했다.

以上 上述한 여러學者들의 腎性貧血의 成因을 綜合하면 血中殘餘窒素를 비롯한 蛋白代謝物의 血中蓄積에 對한 骨髓障碍와 赤血球壽命의 短縮 即 溶血의 亢進 그리

고赤血球造血促進因자의生成低下 및 이에對한骨髓의刺戟低下等을 들수있으며 이들 모두가 成因에 關與할可能性도 充分하다 著者が 實施한 實驗은 腎性貧血을 많이 同伴하는 慢性腎炎과는 달리 急性型으로 그 病像이 달라 같이 比較觀察할 수는 없으나 몇가지 文獻을 考察하여 比較觀察하면 다음과 같다. 即 血清鐵値를 보면 Muirhead⁹⁾는 腎不全時 溶血의 亢進으로 血清鐵値의 上昇이 招來된다고 했고 Cartwright⁵⁶⁾는 「네프로제」型에서 transferrin 이 尿中으로 喪失되어 血清鐵値는 減少되는 反面 尿中鐵値는 尿中蛋白量과 正의 關係가 있다고 했으나 慢性腎炎時의 血清鐵値는 正常 或은 亞正常範圍內에 있다고 報告하였고 그後 Joske³¹⁾도 이를 追試하여 尿毒症患者에서 血清鐵値는 正常이라고 했다.

Desforges¹²⁾는 腎不全患者에서 血清鐵値의 減少를 Kaye¹³⁾는 血清鐵値는 血色素値와 正의 關係가 있고 殘餘奎素値와는 無關하다고 했다. Naets¹⁴⁻¹⁶⁾는 兩腎摘出動物에서 觀察된 血清鐵値의 上昇은 造血促進因子缺乏으로 惹起된 것이라고 했고 Kuroyanagi³⁰⁾는 貧血과 血清鐵値와는 關係가 없고 N.P.N. 値가 60 mg/dl 이하의 慢性腎炎時에는 血清鐵値는 若干 減少하나 N.P.N. 値가 60 mg/dl 以上인 때에는 正常이라고 했다. 鄭¹⁸⁾等도 이와 類似한 成績을 報告한바 있다. 著者が 얻은 健康家兎인 對照群의 血清鐵은 金³⁷⁾等이 發表한 正常値와 거의 類似하며 兩群(P.P. 投與群과 Canth. 投與群)에서 모두 減少되어 있음을 볼 수 있었다. 慢性腎炎에선 血清 pH와 無機磷의 變化에 따라 血清 Ca의 變化를 招來하되 腎不全時 大概 血清 Ca濃度의 減少를 觀察할 수 있으며 그 原因은 不明이되 Ca再吸收不全 또는 高磷酸血症에 依한것이라고 報告하고 있다. 한便 血中 Mg 値는 絲襪體에서 濾過되어 近位尿細管에 再吸收되고 腎疾患時에는 大體로 正常範圍內에 있지 末期 即 慢性腎不全으로 乏尿를 招來할 때 血中 Mg 値는 上昇한다고 하였고(Hirschfelder 1934) 急性腎不全에서는 乏尿時期에 輕度の 血中 Mg 値의 上昇이 있으며 尿毒症에 觀察할 수 있는 中樞神經機能抑制作用은 高 Mg 値에 起因하는 것이 아닌 가하고 發表한바 있다(Smith 1953).

한便 低 Mg 値는 急性腎不全時의 利尿期 또는 慢性腎不全時의 嘔吐, 泄瀉등으로 招來되고 血中 Mg 値와 貧血과의 關係는 不明이다. 血中 cholesterol 値는 「네프로제」型 腎障害群 以外에 特記할만한 變化는 볼 수 없으나 腎不全時에 血中 cholesterol 値의 減少를 볼 수 있으며 血中 尿素窒素量과 cholesterol 値의 逆關係는 一定하지 않다. 尿素 clearance 値가 正常의 20%以下이던 血漿脂質量은 正常以下라고 報告한바 있으나 貧血과의 關係에 對하여는 報告된 바가 없다.

循環血液量을 보면 Gregerson³⁸⁾은 貧血에 있어서 血漿量은 增加하고 赤血球量은 減少하여 全血液量은 減少한다고 하였고 Muirhead⁹⁾는 兩腎摘出家兎에서 血漿量 및 赤血球量은 모두 減少하나 赤血球量의 減少가 더욱 顯著하며 이것은 溶血에 依한것이라고하고 全血液量도 同時에 減少한다고 했다. Kaye¹³⁾는 腎疾患에서 血漿量은 不變이나 血色素가 12 mg/dl 以下인 경우 增加하고 赤血球量은 減少하고 全血液量은 不變이라고했다. 한便 鄭¹⁸⁾等은 N.P.N. 上昇群에서 血漿量은 增加하고 赤血球量은 低下되었고 全血液量은 正常群과 變動이 없다고 하였으며 著者の 對照群의 成績은 大體로 金³⁷⁾等이 報告한 正常群의 血液量과 類似하였다. 한便 著者が 實施한 兩實驗群의 血液量을 보면 血漿量은 不變이었고 赤血球量과 全血液量은 若干 減少傾向을 보여 上述한 諸家의 成績과 一致됨을 볼 수 있었다.

腎不全時의 放射性鐵을 利用한 ferrokinesis의 成績을 보면 學者에 따라 差異가 一定치 않다. 即 血漿鐵消失速度(P.I.D.)를 보면 Desforges¹²⁾는 腎不全時 18~256 分으로 變動의 範圍가 넓었으며 血漿鐵消失速度는 血清鐵 및 骨髓의 需要에 依한것으로 血漿鐵交代率이 더 有用한 指針이 된다고 하였다. Kaye¹³⁾는 血色素가 減少함에 따라 血漿鐵消失速度는 短縮되나 尿毒症狀이 甚해지면 反對로 延長된다고 하였다. Naets¹⁵⁾는 兩腎摘出動物에서 顯著한 延長을 報告하고 尿管結紮群에서 正常이라고 하였으며 Kuroyanagi³⁰⁾ 와 Sekiya³⁹⁾等은 尿毒症에서 延長된다고 하였고 鄭¹⁸⁾等은 N.P.N. 上昇群에서 延長된다고 報告한바 있다. 著者の 成績을 보면 兩實驗群 모두 延長되어 骨髓需要機轉에 依함은 確實하나 殘餘奎素와의 關係는 不明한 點이 없지 않다. 血漿鐵交代率(P.I.T.R.)을 보면 Desforges¹²⁾는 腎不全 16例中 2例는 增加, 4例는 正常, 10例는 減少되고 이들 10例는 모두 貧血을 同伴한 臨床群으로 造血能의 低下를 意味한다고 했다.

Naets¹⁶⁾는 兩腎摘出動物에서 顯著한 減少, 兩尿管結紮群에서는 正常이라고 했으며 Sekiya³⁹⁾는 N.P.N. 値가 上昇할수록 若干 減少한다고 하였고 Kuroyanagi³⁰⁾는 N.P.N. 60 mg/dl 以上の 尿毒症患者에서 增加를, N.P.N. 60 mg/dl 以下群에서는 減少한다고 했고 Kaye¹³⁾는 尿毒症과 貧血을 同伴한 患者에서 增加를, Ragen⁴⁰⁾은 慢性腎炎의 8例中 6例가 增加하였다고 報告하였고 鄭¹⁸⁾等은 N.P.N. 上昇群에서 增加한다고 했다. 著者の 成績을 보면 兩實驗群에서 모두 減少하여 全造血能의 低下를 推測케 하였다. 한便 赤血球鐵利用率(R.C.I.U.)을 보면 Kaye¹³⁾는 尿毒症과 貧血을 同伴한 患者에서 若干 減少, Kuroyanagi³⁰⁾는 尿毒症에서 顯著한 減少를, Desforges¹²⁾

도 貧血을 同伴한 例에서 減少한다고 하였고 Naets¹⁶⁾는 兩腎摘出動物에서 顯著한 減少를 鄭¹⁸⁾은 N.P.N. 上昇群에서 減少하고 N.P.N. 値가 增加할수록 放射性鐵의 造血臟器에의 移動이 緩慢해지고 따라서 利用이 低下된다고 緩화하였다. 著者의 成績을 보면 兩實驗群 모두 顯著한 減少를 보이고 血漿鐵消失速度와 關聯하여 利用率이 減少되어 있음을 推測할 수 있었다. 赤血球鐵交代率(R.C.I.T.)을 보면 Desforges,¹²⁾ Kaye,¹³⁾ Kuroyanagi³⁰⁾ Sekiya³⁹⁾와 鄭¹⁸⁾ 등은 腎不全 및 慢性腎炎에서 모두 減少된다고 하였고 著者의 成績에서도 兩實驗群 모두 減少됨을 볼 수 있었으며 下述하는 바와 같이 所謂 無効造血을 意味하는 値를 보여 주었다. 1日赤血球鐵新生率(R.C.I. renewed per day)에 關한 報告는 많지 않으며 Kaye¹³⁾와 鄭¹⁸⁾ 등은 慢性腎炎에서 若干의 減少를 報告한 바 있으며 著者의 成績을 보면 兩實驗群 모두 顯著한 減少를 보였다. 循環赤血球鐵值(C.R.C.I.)에 關한 報告도 적으며 Sekiya³⁹⁾와 鄭¹⁸⁾ 등은 N.P.N. 上昇群에서 減少한다고 하였으나 著者의 成績을 보면 Canth. 投與群에서는 顯著한 增加를 P.P. 投與群에선 不變이었다. 赤血球鐵濃度(R.C.I.C.)는 對照群과 거의 變動이 없어 鄭¹⁸⁾ 등의 報告와 類似的한 傾向을 보였다.

Haurani와 Tocantins²⁴⁾는 造血能을 定量的으로 表現하는 한 方法으로 骨髓造血効率(bone marrow efficiency)의 測定을 提唱한 바 있다. 下述하는 여러 指數는 各種血液疾患에 있어서 造血動態의 障害를 骨髓造血効率面에서 定量的으로 把握하려는 한 方法이다. P.P. 投與群에서는 對照群에 比較하여 P.I.T.R.—R.C.I.T. 値는 增加되어 있고 網狀球指數(reticulocyte index), 赤血球鐵交代率指數(R.I.T. index) 및 血漿鐵交代率指數(P.I.T. index)는 모두 減少되고 有效造血指數(effective erythropoiesis index)는 顯著히 減少되어 있었다. 한편 Canth. 投與群에서는 對照群에 比較하여 P.I.T.R.—R.C.I.T. 値는 增加되어 있고 網狀球指數(reticulocyte index), 赤血球鐵交代率指數(R.I.T. index) 및 血漿鐵交代率指數(P.I.T. index)는 모두 減少되고 有效造血指數(effective erythropoiesis index)는 顯著히 減少되어 있었다. 한편 Canth. 投與群에서는 對照群에 比較하여 P.I.T.R.—R.C.I.T. 値는 顯著히 增加되어 있고 網狀球指數, 赤血球鐵交代率指數, 血漿鐵交代率指數와 有效造血指數는 모두 顯著히 減少되어 있었으나 P.P. 投與群과는 有意한 差가 없었다. 이것은 兩實驗群 모두 全造血能의 低下를 말하는 것으로 無効造血(ineffective erythropoiesis)의 相對的 亢進을 意味한다. 無効造血은 1日 循環血色素 破壞量에 比較하여 骨髓의 血色素生成量이 많은데도 貧血이 오는 狀態를 말하여 이때 骨髓에서 生成되는 血色素의 全部가 循環血液中에 放

出안되고 많은量이 骨髓內에서 破壞됨을 意味하며 臨床 檢査上 無効造血의 亢進狀態는 다음과 같다. 即

- 1) 赤血球壽命이 輕度로 短縮되어 있는 데도 不拘하고 尿中 urobilinogen 排泄量이 顯著히 增加되어 있다.
- 2) 骨髓像에서 赤芽球의 增殖이 顯著한 데도 不拘하고 網狀球의 增加는 比較的 輕微하다.
- 3) ferrokinetics 上 血漿鐵交代率에 比較하여 赤血球鐵交代率이 低下되어 있다.

以上 3個의 特徵中에서 1個 乃至 2個以上이 共存하여 있는 것도 있다. Sekiya³⁹⁾는 骨髓에서 血漿으로의 鐵의 逆流現象은 正常狀態에서도 볼 수 있으나 無効造血의 亢進狀態에선 造血臟器內의 幼若赤血球系의 溶血 亢進의 結果 造血臟器에서의 逆流鐵量이 增加하여 赤血球鐵利用率이 低下하고 赤血球鐵交代率이 減少한다고 한다. 著者는 實驗的으로 急性腎疾患에서도 輕微하나마 ferrokinetics 上 이와 같은 傾向을 볼 수 있었으며 이것은 鄭¹⁸⁾ 등이 얻은 成績과 類似的하였다.

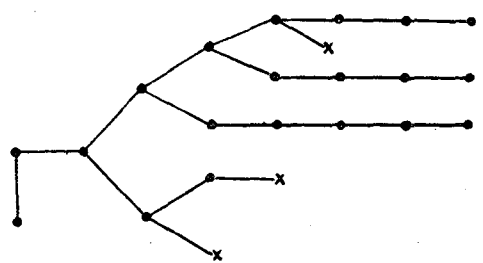
한편 腎疾患에서 ⁵¹Cr 을 利用한 赤血球半殘生壽命(apparent red cell half survival time: ⁵¹Cr T_{1/2})을 보면 Loge¹⁰⁾ 등은 甚한 azotemia 가 있는 慢性腎炎에서 急速한 貧血의 進行이 있으며 이는 造血能의 低下와 同時에 赤血球外因子(extracorporeal factor)에 依한 溶血機轉이 關與한다고 하였으며 Kaye¹³⁾는 ⁵¹Cr 標識法으로 腎不全에서 赤血球壽命이 短縮된다고 하였고 Desforges¹²⁾는 慢性腎疾患 14例中 11例에서 赤血球壽命의 短縮을 보고 이것은 azotemia 와 無關하다고 하였다. Jandle⁴¹⁾ 등은 尿毒症에서 顯著한 赤血球半殘生壽命의 短縮을 觀察하고 尿毒症 貧血의 成因中 血色素의 生成率 低下가 要因이 된다고 하였고 도 鄭¹⁸⁾ 등도 N.P.N. 上昇群에서 赤血球壽命이 短縮된다고 報告한 바 있다. 한편 Ragen⁴⁰⁾은 慢性腎炎 9例에서 赤血球壽命은 正常이라 하였고 Sutherland⁴²⁾는 尿毒症의 境遇에도 短縮되지 않는다고 하였다. 著者가 얻은 成績을 보면 P.P. 投與群은 對照群에 比較하여 差異가 없고 Canth. 投與群에서 若干 短縮되어 大體로 諸家의 成績과 類似的한 傾向을 보였다.

한편 ferrokinetics 成績과 骨髓所見을 相關하여 考察하면 三輪 등은 7例의 再生不良性 貧血患者에 對한 ferrokinetics 를 檢討하여 7例中 4例에서 P.I.T.R. 値는 正常或은 그 以下이었고 R.C.I.T. 는 그보담 더욱 減少하였으나 나머지 3例에선 P.I.T.R. 値와 R.C.I.T. 値가 오히려 上昇하였다고 했다. R.C.I.T. 値가 減少한 4例中 3例에서 骨髓는 低形成을 보이고 低形成中의 諸所에 赤芽球의 增殖을 보였으며 나머지 1例는 오히려 遷形成 骨髓像을 보였다고 報告하였으며 이들 3例는 모두 赤血球壽命이 短縮되어 있었으며 이들 症例에 있어서 骨髓

內的 赤芽球過形成像은 溶血充進에 對한 代償性增殖이라고 했다. 그러나 赤血球壽命은 거의 正常이고 P.I.T.R. 와 骨髓赤芽球比率이 正常值 以上으로 보이면서 顯著한 貧血이 있을때 단지 溶血充進에 對한 反應性代償性增殖이라 보기엔 困難한 것이다. 여기에 溶血撥轉으로 說明할수 없는 無効造血을 推定할 수 있다. Stohlman⁴³⁾은 赤芽球의 回轉에 關하여 Fig. 1과 같이 表示하였다. 即 好鹽基性赤芽球(basophilic normoblast), 多染性赤芽球(polychromatophilic normoblast)와 正染性赤芽球(orthochromatic normoblast)는 各各 다음段階의 成熟型으로 分裂成熟하지 않고 中途에서 死滅하는것이 있다는 것이다. 이것을 abortion 이라고 하고 이것은 正常骨髓에서도 惹起되지만 abortion rate가 病的으로 充進할 때 貧血이 招來된다는 것이다. Kuroyanagi³⁰⁾은 慢性腎不全에 同伴하는 貧血은 發生撥轉에 abortion rate의 充進이 重要한 意義를 갖는다고 報告한바 있다. 또 骨髓에서 abortion rate가 充進하면 形態學的으로 骨髓像에 幼若赤芽球比率의 增加를 보이고 所謂 成熟抑制線과 類似한 所見을 보인다고 했다. 著者の 兩實驗群의 骨髓像을 보던 典型的인 低形成像에 비해 幼若赤芽球比率은 正常 或은 若干 增加되어 있었다 (Fig. 2). 한편 Canthalidin과 potassium perchlorate를 投與한 腎의 病理組織學的所見을 보던 石田⁴⁴⁾等은 Canth. 投與群에서 細尿管은 主管上皮細胞의 輕微한 腫脹과 管腔內에 多數의 赤血球를 보이나 一般的으로 顯著한 變化는 볼 수 없었고 糸毬體는 一般的으로 甚히 腫脹膨大하고 蹄係上皮的 腫脹 및 毛細管締係의 充血이 顯著하고 「보우만」氏囊腔內에는 赤血球와 滲出液이 많으며 糸毬體의 形態는 不規則하다고 했다. 또 P.P. 投與群에서 糸毬體는 거의 變化가 없고 간혹 腫脹된것을 볼 수 있고 細尿管은 曲細尿管의 上皮細胞가 甚한 空胞變性을 일으키고 個個의 細胞의 境界는 볼 수 없고 細尿管腔도 거의 볼 수 없었으며 간혹 擴張되어 中間에 同質性的 硝子樣圓壙를 가진 것도 있다고 했다. 著者の 所見에서도 類似한 傾向을 볼 수 있었으며 Canth. 投與群에서 糸毬體는 一般的으로 腫脹膨大하였고 「보우만」氏囊腔에 赤血球 및 滲出液이 보이며 細胞間質에 focal fibrosis가 있고 炎症細胞의 浸潤이 顯著하였으나 細尿管은 比較的 輕微한 變化를 보였다(Fig. 3). 그리고 P.P. 投與群에서 細尿管은 一般的으로 腫脹하여 細胞境界가 不明確하고 糸毬體는 輕微하나 多少 腫脹된것도 있었다(Fig. 4).

以上 記述한 病理組織學的所見과 前述한 ferrokinetics 成績에서 P.I.T.R. 值 보달 R.C.I.T 值가 顯著히 減少하였고 赤血球壽命은 正常 或은 輕度로 短縮되어 이러한 所見을 綜合하면 兩實驗群에서 程度의 差異는 있으나 無

EPC E PRN BN PN ON Ret. RBC



- EPC: Early progenitor cell
- E : Erythroblast
- PRN: Pronormoblast
- BN : Basophilic normoblast
- PN : Polychromatophilic normoblast
- ON : Orthochromatic normoblast
- Ret : Reticulocyte
- X : Abortion of cell

Fig. 1. Schematic representation of RBC proliferation (Stohlman,⁴³⁾)

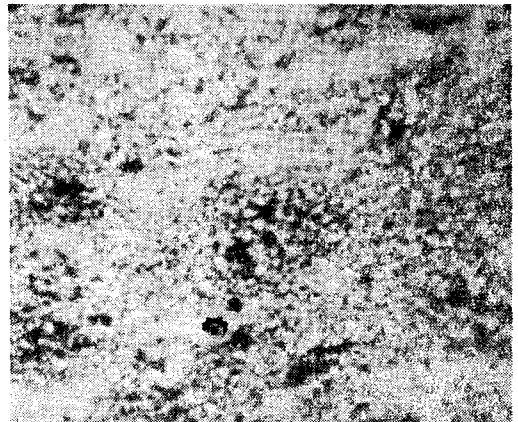


Fig. 2. Bone marrow picture of canthalidin nephritis of rabbits.

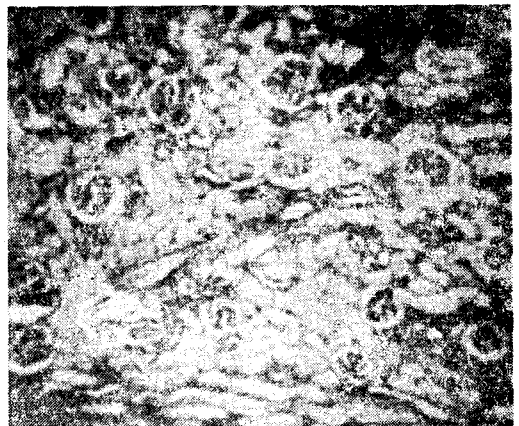


Fig. 3. Histological renal finding of canthalidin nephritis.

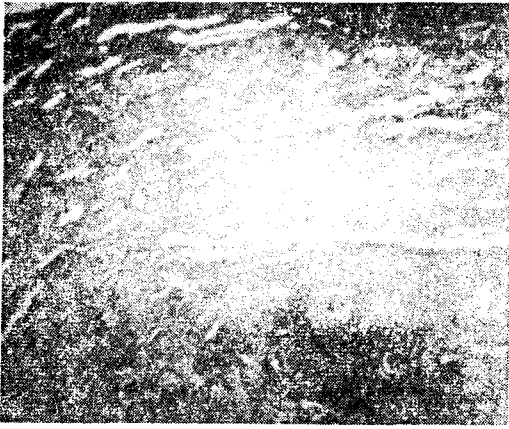


Fig. 4. Histological renal finding of pot. perchlorate induced nephritis.

造血의 相對의 充進을 認知할 수 있었다.

結 論

腎性貧血의 發生機轉을 觀察하기 爲하여 選擇의 腎細尿管과 糸毬體에 病變을 일으키는 potassium perchlorate 와 Canthalidin 液을 家兔에 注入하여 實驗的으로 腎에 變化를 일으킨後 各種血液 및 尿變化를 觀察하는 同時에 ^{59}Fe 와 ^{51}Cr 同時標識法을 使用하여 鐵代謝 및 赤血球壽命을 測定하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) 赤血群 hematocrit 및 血色素値는 pot. perchlorate 投與群에서는 若干 減少하였고 canthalidin 投與群에선 顯著的한 減少를 보였으며 網狀球는 pot. perchlorate 投與群에서는 不變이었으나 canthalidin 投與群에서는 增加를 보였다.

2) 血清鐵値는 兩群에서 不變이었고 血清 Mg 値는 pot. perchlorate 投與群에서 若干 增加하고 canthalidin 投與群에서 不變이었다.

3) 血中殘餘窒素와 creatinine 値는 canthalidin 投與群에서 若干 增加하고 pot. perchlorate 投與群에서 不變이었다.

4) 尿所見을 보면 兩群에서 모두 蛋白尿를 보았고 pot. perchlorate 投與群에선 潛血이 거의 없었고 canthalidin 投與群에선 顯著的한 潛血을 보았다.

5) 血漿量은 兩群에서 不變이었고 赤血球量과 全血량은 pot. perchlorate 投與群에서 若干 減少하고 canthalidin 投與群에서 顯著的한 減少를 보았다.

6) Ferrokinetics 의 成績을 보면 다음과 같다.

i) 血漿鐵消失速度는 兩群에서 延長되었으며 血漿群交代率, 赤血球鐵利用率, 赤血球鐵交代率等은 兩實驗群에서 모두 減少, 1日赤血球鐵新生率은 兩實驗群에서 增

加, 循環赤血球鐵은 canthalidin 投與群에서 顯著히 增加하고 pot. perchlorate 投與群에서 不變이었으며 赤血球鐵濃度는 兩實驗群에서 不變이었다.

ii) P.I.T.R.—R.C.I.T. 値는 兩實驗群에서 增加하였으나 canthalidin 投與群에서 若干 더 增加하였다. 網狀球指數, 赤血球鐵交代率指數 血漿鐵交代率指數 및 有効造血指數等은 兩實驗群에서 모두 減少하였다.

上述한 諸成績을 綜合하면 pot. perchlorate 乃至 canthalidin 投與로 惹起된 實驗的腎炎이 造血能에 미치는 影響은 거의 같으며 病理組織學的 ferrokinetics 上으로 無効造血의 相對的充進을 認知할 수 있었으며 이것은 殘餘窒素보담 오히려 造血促進因子 및 其外의 不明한 原因에 依한 髓內溶血의 充進이 腎性貧血의 成因機轉이 된다고 생각된다.

(本研究를 始終 指導 및 校閱을 하여 주신 恩師 李文鎬教授님께 深甚한 感謝를 드리며 아울러 始終 協力하여 주신 同位元素室의 여러분에게 感謝를 드립니다.)

REFERENCES

- Bright, R.: *Cases and observation illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albumines. Guys Hosp, Report 1:1836.*
- Hammerschlag, A.: *Über Hydraemie, Zeitschr. f. Klin. Med. 21:475, 1892.*
- Kraus, E.: *Ziegler's Beitr. Bd. 85, 1930.*
- Strauss: *Die Nephritiden. IV. Aufl. 1926.*
- Heilmeyer, L.: *Die Blutfarbstoffwechselregulation bei der Akuten und Chronischen Blutungsanämien anderer Genese, Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 172: 341, 1932.*
- Litzner, S.: *Experimentelle und Klinische Untersuchungen über das Verhalten der Blutmenge bei Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. Klin. Med. 112: 93, 1929.*
- Emerson, C.P., Jr. and Burrows, B.A.: *The mechanism of anemia and its influence on renal function in chronic uremia. J. Clin. Invest. 28:779, 1949.*
- Chaplin, H., Jr. and Mollison, P.L.: *Red cell life-span in nephritis and in hepatic cirrhosis. Clin. Sci. 12:351, 1953.*
- Muirhead, F.F. et al.: *The anemia of renal insufficiency as induced by bilateral nephrectomy of the rabbit, with emphasis on its hemolytic nature.*

- J. Lab. Clin. Med.* 39:505, 1952.
- 10) Loge, J.P., Lange, R. D. and Moore, C.V.: *Characterization of the anemia of chronic renal insufficiency. J. Clin. Invest.* 29:830, 1950.
 - 11) Jacobson, L.D., Goldwasser, E., Fried, W. and plzak, L.: *Role of the kidney in erythropoiesis. Nature (Lond)* 179:633, 1957.
 - 12) J.F. Desforges: *The anemia of renal failure. Arch. intern. Med.* 101:326, 1958.
 - 13) Kaye, M.: *The anemia associated with renal disease. J. Lab. Clin. Med.* 52:83, 1958.
 - 14) Naets, J.P.: *Erythropoietic factor in kidney tissue of anemic dogs. Proc. Soc. for Exp. Biol. & Med.* 103:129, 1960.
 - 15) Naets, J.P.: *The Kidney and erythropoiesis. Nature (Lond)* 182:1516, 1958.
 - 16) Naets, J.P.: *Erythropoiesis in nephrectomized dog. Experientia (Basel)* 179:633, 1958.
 - 17) Reismann, K.R.: *On the role of the kidneys in erythropoiesis. J. Lab. & Clin. Med.* 56:940, 1960.
 - 18) 鄭敬泰, 李文鎬: 腎性貧血症에 관한 研究. 大韓核醫學會雜誌 2:1, 1968.
 - 19) Gray, S.G., Sterling, K.: *The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. J. Clin. Invest.* 29:1604, 1950.
 - 20) Read, R.C., Wilson, G.W., Gardner, F.H.: *The use of radioactive sodium chromate to evaluate the life span of the red blood cells in health or in certain hematologic disorders. Am. J. Med. Sci.* 229:40, 1954.
 - 21) Huff, R.L., Elmlinger, P.J., Garcia, J.F., Oda, J. M., Chocrell, M.C. Lawrence, J.H.: *Ferrokinesis in normal persons and in patients having erythropoietic disorders. J. Clin. Invest.* 30:1512, 1951.
 - 22) Huff, R.L., Hennessy, T.G., Austin, R.E., Garcia, J.F., Roberts, B.M., Lawrence, J.H.: *Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. J. clin. Invest.* 29:1041, 1950.
 - 23) Veall, N., Vetter, H.: *Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis. Butterworth, London, 1958.*
 - 24) Haurani, F.L. and Tocantins, L.M.: *Ineffective erythropoiesis. Am. J. Med.* 31:519, 1961.
 - 25) Barkan, G., Walker, B.S.: *Determination of serum iron and pseudo-hemoglobin iron with O-phenanthroline. J. Biol. Chem.* 135:137, 1940.
 - 26) Yanagisawa, F.: *New colorimetric determination of calcium and magnesium. J. Biochem.* 42:1, 1955.
 - 27) Gentzkow C.J.: *An accurate method for the determination of blood urea nitrogen by direct nesslerization. J.B.C.* 143:531-544, 1942.
 - 28) Bonsnes, R.W. & Taussky, H.H.: *On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. I.B.C.* 158:581, 1945.
 - 29) Zlatkis, A. Zak B. & Boyle A.J.: *A new method for the direct determination of serum cholesterol. J. Lab. & Clin. Med.* 41:486, 1953.
 - 30) Kuroyanagi T.: *Anemia associated with chronic renal failure, with special reference to kinetics of erythron. Acta. Haem. Jap.* 29:850, 1966.
 - 31) Joske, R.A. et al.: *Clinical determination of the sites of the red cell destruction in chronic renal disease. Clin. Sc.* 15:511, 1956.
 - 32) Finch, C.A. et al.: *Iron metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron, Blood* 4:905, 1949.
 - 33) Goldwasser et al.: *Studies on erythropoiesis, VIII. The effect of nephrectomy on responses to hypoxic anoxia. J. Lab. Clin. Med.* 52:375, 1958.
 - 34) Osnes, S.: *An erythropoietic factor produced in the kidney. Brit. Med. J.* 2:1387, 1958.
 - 35) Erslev, A.J.: *Erythropoietic function in uremic rabbits. Arch. Int. Med.* 101:407, 1958.
 - 36) Cartwright, G.E. et al.: *Studies on copper metabolism: copper and iron metabolism in nephrotic syndrome. J. Clin. Invest.* 33:685, 1954.
 - 37) 金恭根, 李文鎬: 家兔에 있어서 放射線 照射와 甲状腺이 造血系에 미치는 影響에 관한 研究. 大韓核醫學會誌 1:1, 1967.
 - 38) Gregerson et al.: *Blood volume, physio, Review,* 30:322, 1959.
 - 39) Sekiya, T.: *Iron metabolism in renal diseases. Acta. Haem, Jap* 29:850, 1966.
 - 40) Ragen, P.A. et al.: *Radioisotope study of anemia in chronic renal disease. Arch. Int. Med.* 105:518, 1960.
 - 41) Jandle, J.M. et al.: *Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest.* 35:842, 1956.
 - 42) Sutherland, D.A. McCall, S., Jones, F. & Muir-

- head, E.E.: *The anemia of uremia: hemolytic state measured by radiochromium method. Am. J. Med.* 19:153, 1955.
- 43) Stohlman, F. Jr.: *Observation on the kinetics of red cell proliferation, p. 318, Grune and Stratton. New York, 1959.*
- 44) 石田克己：腎臓炎に於ける貧血の本態に關する實驗的研究。朝鮮醫學會誌 24:5, 1934.
-