

# 慢性 肝疾患의 貧血像\*

서울대학교 醫科大學 內科學敎室

申鉉正 · 李正相 · 高昌舜 · 李文鎬

= Abstract =

## Anemia of Chronic Liver Diseases

Hyunchung Shin, M.D., Jhung Sang Lee, M.D., Chang Soon Koh, M.D., Munho Lee, M.D.

*Dept. of Int. Med., College of Medicine, Seoul National University*

The pathogenetic mechanisms of anemia in patients with chronic liver disease were observed. Seventeen patients with moderate to advanced hepatic diseases were studied by various methods. Only patients without previous blood loss were included: 14 had cirrhosis, 2 had active chronic hepatitis, and one had inferior vena cava obstruction with associated liver cirrhosis.

The followings were the results:

1. The anemia based on red blood cell count, Hb., and Ht. was found in 76.5—78.6% of the patients.
2. Red cell indices indicated that normo-macrocytic and normochromic anemia was present in the majority of the patients.
3. No evidence of megaloblastic anemia was found on the basis of the morphological examinations.
4. Serum iron, TIBC, % saturation and iron content in the bone marrow indicated that iron deficiency anemia was present in about half of the patients.
5. In the view of the erythrocyte dynamics, primary increase in the red cell destruction was ascribed to the cause of the anemia.
6. Decrease in the red cell survival time was not correlated with MCV, % saturation and S.L. ratio. Also, hemoglobin level was not correlated with MCV, % saturation and T<sub>50</sub>Cr. Therefore, multiple causes may be involved in the pathogenesis of the anemia.
7. Anemia as determined by the red cell volume was found in only 60% of the patients. It may be possible that hemodilutional anemia is present.

### 緒 論

慢性 肝疾患에서 貧血이 흔히 併發한다는 事實은 오래 前부터 알려졌으나 아직 그 發生機轉에 對해서는 잘 알려져 있지 않다. 이런 問題解決이 容易하지 않은 것은 肝病變의 多樣性, 失血, 營養失調, alcohol의 影響, 肝 및 脾臟의 增殖性變化 등 여러 要素가 關與되기 때문이다. 그간 여러 假說이 提示되었으나, 現在 慢性 肝疾

患에서 貧血의 發生機轉은 赤血球形成이나 破壞의 觀點에서 어느 한 가지 要因만으로는 說明되지 않고 食道 靜脈瘤나 潛血에 依한 失血, 血漿容積의 增加, 營養缺乏 特히 葉酸의 缺乏, 또는 脾臟에 依한 赤血球破壞의 增加 등으로 說明하고 있으나 아직 不明한 點이 많다.

韓國人에서 肝疾患의 出現頻度가 높음은 周知의 事實이나, 그 貧血像에 對해서는 아직까지 斷片的인 觀察報告가 있을 뿐이다. 이에 著者들은 肝性貧血의 原因 및 本態를 究明하기 爲하여 主로, 肝硬變症患者를 對象으로 通常的인 血液學的檢査, 骨髓檢査, 血清鐵, 總鐵結合能, 赤血球量, 赤血球壽命測定 및 赤血球

\* 本論文의 要旨은 1971年 11月 26日(Seoul), 第10次 大韓核醫學會 學術大會에서 發表하였음.

sequestration의 場所 등을 決定하여, 慢性 肝炎이 赤血球 新生과 破壞 및 그 平衡狀態에 미치는 影響을 觀察하여 貧血의 成因을 考察한 바 있어 이에 報告하는 바이다.

**檢査對象 및 方法**

檢査對象은 1971年 1月부터 同年 10月까지 서울大學 醫科大學 附屬病院 內科에 入院하여 臨床像, 檢査室所見 및 肝針生檢 組織所見 등에 依하여 確診된 肝硬變症 14例, 活動性慢性肝炎 2例 및 肝硬變症을 併發한 下空靜脈閉塞症 1例, 計 17例로서 出血의 病歷을 볼 수 없었던 患者만을 對象으로 하였다(Tab. 1). 患者의 性別은 男 12名, 女 5名이었으며, 男子의 大部分에서 中等度 내지는 甚한 飲酒의 病歷을 찾아 볼 수 있었다. 肝針生檢은 5名의 患者(症例 3, 4, 9, 15 및 16)에서만 施行되었으며, 나머지 患者에서는 甚한 腹水나 病勢의 惡化때문에 不可能하였다.

1) 末梢血液檢査: 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit는 標準檢査法에 依據하여 施行하였으며 여기서 赤血

球指數(Wintrobe)를 算出하였다. 또한 末梢血液塗抹標本에서 赤血球形態學을 觀察하였으며 網狀赤血球數를 計算하였다.

2) Direct Coombs test 및 osmotic fragility를 標準方法에 依하여 施行하였다.

3) 血清鐵은 Barkan氏 變法<sup>1)</sup>으로 總鐵結合能은 Laurell氏 變法<sup>2)</sup>으로 各各 Beckman spectrophotometer (DU type)를 使用하여 比色定量하였다.

4) 骨髓檢査: 胸骨의 上端部에서 骨髓穿刺를 實施하고 그 資料의 塗抹標本을 標準 血液學的方法에 따라 Wright氏 染色한 後 檢鏡하였으며, 또한 potassium ferrocyanide法으로 鐵染色을 하여 sideroblast數를 세고 Beutler의 基準에 依據하여 鐵含量을 分類하였다.<sup>3)</sup>

5) 赤血球量, 赤血球壽命, 赤血球新生率測定 및 赤血球 sequestration 場所의 決定: 放射性 chromium(<sup>51</sup>Cr)을 使用하여 赤血球量을 測定한 後, 繼續하여 赤血球壽命을 測定하는 同時에, 肝, 脾 및 心部에서 體外計測(in vivo surface counting)하므로써 sequestration index를 計算하였다. 한편 每日 赤血球가 新生되는 率을 算出하였다. 赤血球의 標識에는 ACD/ascorbic acid法<sup>4),5)</sup>

**Table 1. Clinical findings and liver function tests**

Case	Diagnosis	Age	Sex	Onset	Jaundice	Distance below costal margin (cm.)			Collaterals	Varix*	Bilirubin (mg %)		TTT (unit)	Serum albumin (g%)	Serum globulin (g%)	Alk. P <sup>ase</sup>	SGOT (unit)	SGPT (unit)	Proth. time (%)
						Liver	Spleen	Ascites			Dir.	Ind.							
1	LC	47	M	6 yrs.	+	0	8	0	-	+	1.84	3.80	7.2	2.6	3.8	3.4	87	47	47
2	LC	44	M	2 mos.	+	0	0	moderate	-	?	0.7	1.3	18.0	2.5	4.5	9.8	86	58	68
3	ACH	43	F	8 mos.	+	1	0	0	-	?	5.1	4.8	10.4	1.9	4.1	7.5	177	124	42
4	IVC	39	F	8 yrs.	+	5	13	marked	+	+	0.6	1.9	5.2	3.3	2.8	5.3	25	18	147
5	LC	59	M	5 mos.	+	6	0	moderate	±	+	1.46	2.22	14.3	2.5	4.4	14.6	101	36	30
6	LC	66	M	5 yrs.	+	0	0	marked	-	+	0.83	2.34	13.9	2.3	4.6	7.1	86	28	47
7	LC	52	F	12 mos.	-	?	?	marked	-	+	0.78	1.20	16.9	2.3	5.0	3.8	135	50	46
8	LC	56	M	5 mos.	+	6	4	marked	-	-	0.94	1.86	11.3	2.4	3.6	7.9	116	25	47
9	ACH	18	M	24 mos.	+	0	5	0	-	?	2.4	2.4	17.5	2.3	4.5	8.5	300	170	45.
10	LC	46	M	5 yrs.	+	4	7	minimum	-	+	0.24	0.36	16.1	2.3	4.0	7.3	57	37	73
11	LC	44	M	24 mos.	-	0	8	marked	-	+	0.82	0.84	4.7	2.3	3.2	3.2	75	35	47
12	LC	41	F	12 mos.	-	0	0	marked	-	+	0.30	0.59	12.5	1.8	4.3	6.5	99	25	21
13	LC	40	M	13 mos.	+	?	?	marked	-	?	2.1	2.7	12.1	2.0	3.7	2.3	39	36	32
14	LC	47	M	24 mos.	+	10	0	marked	-	+	1.1	3.1	17.5	1.7	5.1	4.7	57	34	38
15	LC	45	F	7 mos.	-	3	0	moderate	-	-	0.14	0.46	11.1	2.6	3.7	5.4	30	21	84
16	LC	41	M	2 mos.	-	0	5	minimum	+	-	0.04	0.41	3.5	3.3	2.3	3.9	25	13	64
17	LC	55	M	14 yrs.	+	0	10	marked	-	-	0.14	0.41	3.8	2.9	4.2	2.9	18	15	-

LC: Liver cirrhosis

ACH: Active chronic hepatitis

IVC: Inferior vena cava obstruction

\* Esophageal varices: These were demonstrated by esophagogram and UGI series.

을 사용하였으며 測定値의 計算은 다음과 같이 하였다.

1. 赤血球量測定:  $^{51}\text{Cr}$ -標識 赤血球를 注射한 後, 30 分에 採取한 試料를 使用하여 다음 式에 依하여 算出하였다.

$$\text{R.C.V. (ml)} = \frac{\text{total counts injected}}{\text{counts per ml of packed red cells in sample}}$$

2. 赤血球壽命測定: 100% 值를 決定하는 데는 얻은 試料의 放射能을 semilog paper 에 plot 하여 얻은 壽命 曲線을 "0" 時로 extrapolation 하여 定하였다. 赤血球壽命을 表示하는 데는 다른 著者들의 結果와 比較하기 爲래  $^{51}\text{Cr}$ -標識 赤血球의 放射能이 半減되는 所謂 apparent half survival time (以下  $T_{50}\text{Cr}$  이라 略)으로 表示하였으며, 또한 ICSH 에서 推薦하는<sup>5)</sup> 赤血球平均壽命 (以下 MCL 이라 略)을 算出하여 比較하였다.

3. 赤血球新生率: Crosby & Akeroyd<sup>6)</sup>의 方法에 依據하여 赤血球量과 赤血球壽命으로 부터 赤血球가 新生되는 比率을 計算하였다.

4. 赤血球 sequestration 場所의 決定: 體外計測法으로 얻은 成績을 分析하는 데는, spleen:liver (S/L) ratio<sup>7)-9)</sup>, index of sequestration (I.S.)<sup>10)</sup>, splenic localization index (S.L.I.)<sup>11)</sup> 및 maximum spleen:precordium ratio<sup>11)</sup>等 여러 方法이 있으나, 本實驗에서는 S/L ratio 만을 使用하기로 한다. S/L ratio 는  $T_{50}\text{Cr}$  때의 脾와 肝에서의 net counts 의 比로 表示하고 또한 全曲線의 傾向도 觀察하였다.

### 檢 查 成 績

#### 1) 末梢血液像

全症例 17名의 末梢血液 및 骨髓像은 Tab. 2에 表示한 바와 같다.

赤血球數: 赤血球數 測定値의 動搖範圍은 2.11~5.63 mill./mm<sup>3</sup> (以下 m 로 略記함)이며, 그 平均値는 3.29 ± 0.67m 로서, 全體의 78.6%에서 正常 韓國人 動搖範圍<sup>12,13)</sup>의 下界인 3.5m 보다 低値를 보여주었다.

血色素値: 動搖範圍은 6.0~16.0gm%이며 그 平均値는 10.6 ± 2.62gm%로서, 韓國人에서 貧血値라고 생각되는 11.9gm% 以下<sup>12,13)</sup>는 全體의 76.5%이었다.

Hematocrit 値: 動搖範圍은 17~47%이었으며, 平均値는 31 ± 7.4%로 韓國人에서 貧血價라고 생각되는 36% 以下<sup>12,13)</sup>는 全體의 76.5%이었다.

赤血球平均容積(Mean corpuscular volume: MCV): 動搖範圍은 79.3~113.7μ<sup>3</sup>이고, 平均値는 95.4 ± 10.30μ<sup>3</sup>으로 그 分布(Fig. 1)는 大多數가 正球性 내지는 大球性 貧血에 屬했다. 또한 韓國인의 正常範圍의 上界인

92μ<sup>3</sup>보다 큰 境遇가 全患者의 50%로서, 大球性 貧血의 傾向을 볼 수 있었다.

赤血球平均血色素濃度 (Mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC): 動搖範圍은 28.0~37.1%이고, 平均値는 34.0 ± 7.90%로서, 高色素性인 境遇가 全體

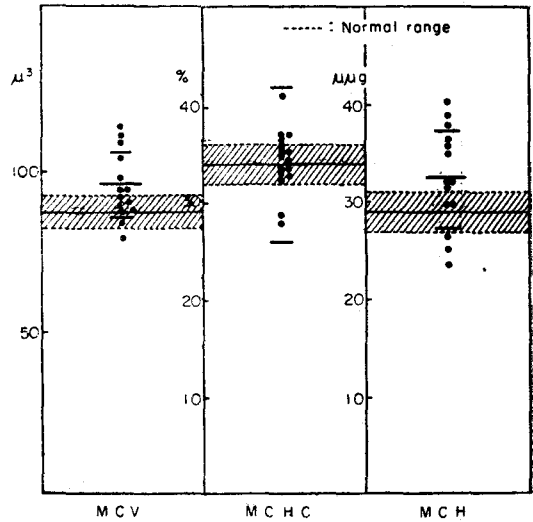


Fig. 1. Distribution of MCV, MCHC and MCH

의 23.5%, 正色素性인 境遇가 64.7%, 低色素性인 境遇가 11.8%로서, 半數 以上이 正色素性 貧血이었다.

赤血球平均血色素值(Mean corpuscular hemoglobin: MCH): 動搖範圍은 23.7~40.3μμg 이고, 平均値는 32.6 ± 4.99μμg 이었다.

白血球數: 韓國人 白血球數의 正常値는 權<sup>12)</sup>에 依하면 4,500~10,000 으로 되어 있다. 肝硬變症 17例의 白血球數 測定値의 動搖範圍은 1,700~9,400 이며 그 平均은 4,900 ± 2,490 으로, 4,500 以下인 症例은 全體의 58.8%로서 半數 以上에서 白血球 減少를 볼 수 있었다.

血小板數: 動搖範圍은 24,000~98,000 이었고 그 平均値는 63,000 ± 19,600 이었다. 10萬 以上인 境遇는 1例도 없어서 全症例에서 血小板 減少를 볼 수 있었다.

網狀赤血球數: 動搖範圍은 0.2~4.9%이었고 그 平均値는 1.6 ± 1.17%였다. 若干의 增加를 보인 症例 8, 13 및 14를 除外하고는 大體로 意義있는 增加를 볼 수 없었다.

Direct Coombs test: 全症例에서 陰性이었다.

Osmotic fragility: 全症例에서 正常範圍內에 있었

Table 2. Peripheral blood and bone marrow findings

Case	Peripheral blood							Bone marrow											Normoblast (*)			
	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (gm%)	Ht (vol %)	MCV (μ <sup>3</sup> )	MCHC (%)	MCH (μg)	WBC	Platelet	Reticulocyte	Myeloblast	Promyelo- cyte	Myelocyte	Metamyelo.	Band	Seg	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil		Basophil	Plasma cell	Immature cell
1	4.21	16.0	47	111.6	34.0	38.0	3,700	54,000	0.2	2.5	2.0	6.5	5.5	10.0	12.0	3.0	0	8.5	0	1.0	0	49.0(2.5)
2	4.63	13.8	41	88.6	33.7	29.8	3,500	98,000	0.8	0.5	1.5	8.5	12.5	11.5	25.0	13.5	3.0	4.0	0	3.0	0	17.0
3	—	13.2	40	—	33.0	—	9,400	98,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	4.03	12.0	37	91.8	32.4	29.8	3,400	42,000	0.4	4.0	6.0	8.5	8.0	9.0	16.5	10.5	0	5.5	0	3.0	0	29.5
5	3.24	11.8	34	104.9	34.7	36.4	6,800	72,000	1.9	1.0	3.0	7.5	7.0	14.0	32.5	10.0	3.0	4.0	0	1.5	0	15.5
6	3.02	11.8	33	109.3	35.8	39.1	2,900	24,000	1.0	1.0	2.0	8.0	8.0	7.0	28.0	15.0	0.5	0	0	1.0	2.0	27.5(2.0)
7	3.20	11.5	31	96.9	37.1	35.9	3,300	42,000	1.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	3.27	11.5	31	94.8	37.1	35.1	8,400	78,000	4.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	11.4	33	—	34.6	—	5,100	60,000	1.1	1.0	4.0	17.0	7.0	12.0	26.0	3.0	2.0	4.0	1.0	1.0	0	22.0
10	3.37	10.9	30	89.0	36.3	32.2	7,900	46,000	1.0	1.5	4.0	5.0	5.0	20.0	18.0	9.5	1.0	4.5	0	2.0	0.5	28.0
11	3.18	10.1	30	94.3	33.7	31.8	2,400	52,000	1.9	3.0	3.5	5.5	5.5	14.5	15.5	12.0	0.5	3.0	2.0	2.0	1.0	34.0(3)
12	3.78	10.0	30	79.3	33.3	26.5	2,500	46,000	1.2	1.5	4.5	6.5	5.5	13.5	20.5	12.5	15.0	2.5	1.0	2.0	0	29.5
13	2.70	8.7	24	88.9	36.3	32.2	9,200	52,000	2.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	2.11	8.5	24	113.7	35.4	40.3	4,300	80,000	2.6	0	5.0	11.0	7.0	7.0	14.0	25.0	0	3.0	0	1.0	0	29.0
15	2.95	7.0	25	84.7	28.0	23.7	5,700	76,000	1.4	0.5	1.0	3.0	9.5	12.0	21.0	11.5	0	3.0	0	0	0	37.5
16	2.37	6.0	21	88.6	28.6	25.3	1,700	68,000	1.2	1.5	2.0	2.5	4.0	11.0	17.5	14.5	0	2.0	0	5.0	1.5	43.0
17	—	6.0	17	—	35.3	—	2,600	76,000	1.2	2.0	3.0	8.0	8.5	18.0	28.0	6.0	0	3.5	0.5	1.0	0	6.0

(\*) : This denotes megaloblastoid normoblasts.

Table 3. Red cell morphology, serum iron, TIBC, iron granule content and sideroblast in the bone marrow

Case	Hb (gm%)	S.Fe (μg %)	TIBC (μg %)	% saturation	Iron cont. in BM	Sideroblast(%)	Hypochromia	Microcytosis	Occult blood
1	16.0	192	393	48.9	(++)	22	(-)	(-)	(±)
2	13.8	159	234	67.9	(++)	28	(-)	(-)	(±)
4	12.0	102	384	26.6	(++)	45	(-)	(-)	(-)
5	11.8	185	345	53.6			(-)	(-)	(±)
6	11.8	56	347	16.1	(++)	19	(+)	(-)	(-)
7	11.5	30	412	7.3	(+)	7	(-)	(-)	
8	11.5	30	285	10.5			(-)	(-)	(#)*
9	11.4	49	206	23.8	(+)	3	(-)	(-)	(-)
10	10.9				(+)	8	(+)	(-)	(++)
11	10.1				(+)	7	(-)	(-)	
12	10.0				(+)	9	(-)	(-)	(±)
13	8.7	32	192	16.7			(-)	(-)	(±)
14	8.5				(+)	2	(+)	(-)	(++)
15	7.0	22	484	4.5			(+)	(+)	(#)
16	6.0	125	336	37.2	0	2	(+)	(-)	(++)
17	6.0	42	343	12.2			(+)	(+)	(#)*
Mean		85	330	27.1		13.8			
S.D.		61.6	83.6	18.80		12.85			

\* In these cases there was hookworm infestation.

으며 特別한 傾向은 볼 수 없었다.

赤血球形態 : anisocytosis 를 흔히 볼 수 있었고 16 名 중 2 名에서는 polychromasia 를 (症例 8, 11), 6 名에서는 hypochromia 를 (症例 6, 10, 14, 15, 16, 17) 볼 수 있었다. 그 외 特別한 非正常的인 細胞는 볼 수 없었다.

2) 骨髓

全患者의 69.2%에서 erythroid hyperplasia 를 볼 수 있었으며, 最高 49%까지 增加되고 (症例 1), 그 平均은 28.3±11.09%이었다. 症例 13 名중 2 名서는 小球性正赤芽球를 볼 수 있었고 (症例 15, 17), 3 名서는 2~3% 程度의 megaloblastoid normoblast 를 볼 수 있었다. (症例 1, 6, 11) 그러나, hypersegmented granulocyte 같은 것은 찾아 볼 수 없었다.

骨髓의 鐵含有量은 (Tab. 3), (++)~0의 range 를 보였고, 貧血의 程度가 甚할수록 減少되는 傾向을 볼 수 있었다. sideroblast 數도 역시 貧血의 程度가 甚할수록 減少되는 傾向을 보였다.

3) 血清鐵, 總鐵結合能 및 % saturation

Tab. 3 에 表示한 바와 같이 血清鐵值의 動搖範圍는 22~192μg%로, 그 平均値는 85±61.6μg%이었다. 血清鐵值의 分布를 보면 (Fig. 2), 正常範圍內<sup>14)</sup>에 있는

例가 25%, 增加된 例가 16.7%, 正常보다 低下된 例가 58.3%로서 半數以上이 正常보다 低値를 보였다.

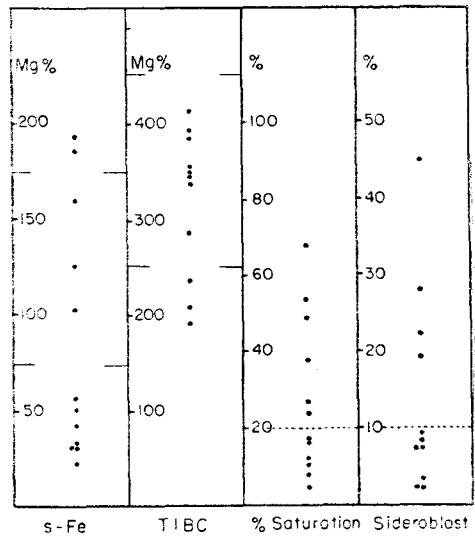


Fig. 2. Distribution of serum iron, TIBC, % saturation and sideroblast.

Table 4. The production, destruction and volume of erythrocytes

Case	Hb(gm %)	RCV(ml)	RCV/kg (ml)	T <sub>50</sub> Cr (days)	MCL(days)	RBC production (ml./day)	S.L. ratio*
Normal control:		1,683 ±264	31.7 ±3.96	29.5 ±1.23	84.7 ±14.4	20.4 ±5.35	
1	16.0	3,072	38.4	13.0	24.5	125.4	2.1, sl ↑
2	13.8	1,745	30.6	25.0	47.5	36.7	1.7→
3	13.2	1,387	26.2	19.0	38.9	35.7	1.3→
4	12.0	1,413	35.3	30.5	118.1	12.0	2.2→
5	11.8	1,675	26.4	25.0	46.1	36.3	0.9→
6	11.8	1,129	21.7	18.5	36.0	31.4	4.2 ↑
7	11.5	1,638	22.6	23.0	33.1	50.1	1.0→
8	11.5	1,076	19.9	21.0	40.3	26.7	1.6, sl ↑
9	11.4	1,525	21.5	29.0	69.1	22.1	2.5→
10	10.9	1,842	31.2	26.0	95.0	19.4	3.3 ↑
11	10.1	2,237	38.6	19.2	41.0	54.6	2.7 ↑
12	10.0	1,507	34.6	20.0	43.9	34.3	1.6→
15	7.0	1,066	24.2	31.0	93.6	11.4	2.1 ↑
16	6.0	1,093	19.2	17.5	35.3	31.0	1.3→
17	6.0	983	18.2	18.5	38.2	25.7	2.6 ↑
Mean		1,559	27.2	22.9	53.4	36.9	
S.D.		601	6.80	6.21	26.63	26.42	

\* ↑ : increasing tendency, sl ↑ : slightly increasing tendency, → : no change

總鐵結合能의 動搖範圍는 192~484μg%로서, 그 平均値는 330±83.6μg%이었다. 그 分布는 正常範圍內<sup>14)</sup>에 있는 境遇가 66.7%, 正常以上인 境遇가 8.3%, 正常以下인 境遇가 25%로서, 半數 以上이 正常範圍內에 있었다.

% saturation 을 보면 20% 以下<sup>14)</sup>인 例가 全體의 50%로서, 全症例의 半에서 鐵缺乏性貧血의 樣相을 보이고 있었다.

4) 赤血球生成 및 破壞

放射性 chromium(<sup>51</sup>Cr)을 使用하여 測定한 赤血球壽命(T<sub>50</sub>Cr)은 動搖範圍가 13.0~36.0日, 그 平均値는 22.9±6.21 日로서, 正常對照群으로 健康한 6名의 醫科大學 學生에서 測定한 값에 比較 有意한 差異를 (P<0.05) 보였다(Tab. 4). 그 分布는 Fig. 3에서 보는 바와 같으며 全體의 73.3%에서 赤血球壽命의 短縮을 볼 수 있었다.

反面에 赤血球生成面에서 觀察하면 (Tab. 4, Fig. 3), 每日 赤血球가 新生되는 率은 平均 36.9±26.42ml/day 이며 그 動搖範圍는 11.4~125.4ml/day 로서 正常對照群에 比較 有意한 差를 볼 수 없었다(P>0.1). 따라서 慢性 肝疾患에서 貧血의 成因은 主로 赤血球破壞의 增

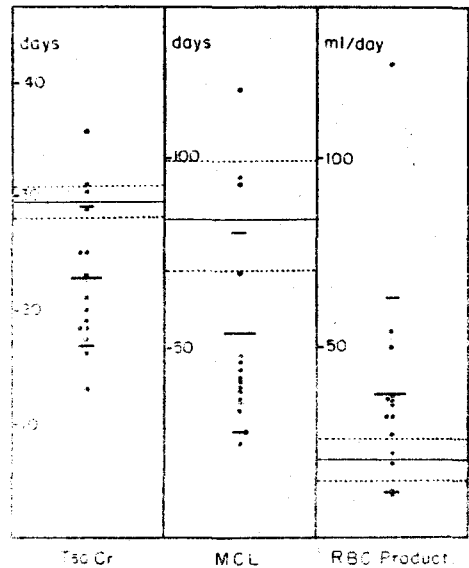


Fig. 3. Red cell production and destruction.

加에 起因한다고 생각되었다.

5) 赤血球平均容積(MCV), % saturation 및 脾臟

**의 sequestration 現象과 赤血球壽命과의 關係**

赤血球壽命의 短縮이 慢性 肝疾患에서 貧血의 重要 成因이 된다고 생각되는바, 그 原因에 對하여 考察해 보았다.

1. MCV와 赤血球壽命과의 關係: 앞서 論한 바와 같이 形態學的 見地에서 觀察해보면 巨赤芽球性貧血의 證據는 거의 볼 수 없었으나, MCV는 大球性貧血의 傾向이 있음을 보여주고 있다. 따라서 MCV의 增加가 赤血球生成時의 內的 缺陷 때문에 생기고, 또한 所謂 이런 無効造血(ineffective erythropoiesis) 때문에 赤血球壽命의 短縮이 招來되었는지 생각해 볼 必要가 있다. 그러나 Fig. 4에서 보는 바와 같이 MCV와 T<sub>50</sub>Cr 사이에는 一定한 相關關係를 볼 수 없었다 (r=0.624).

2. % saturation과 赤血球壽命과의 關係: 全症例의 半以上에서 鐵缺乏을 볼 수 있었음은 이미 指摘한 바

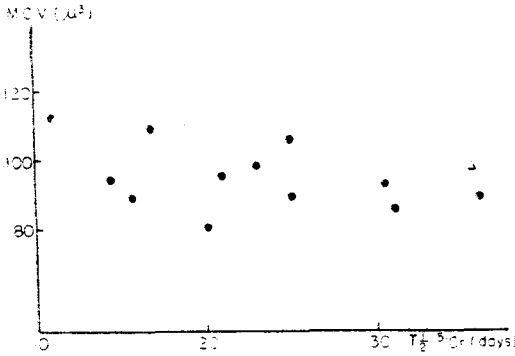


Fig. 4. Relationship between red cell survival and MCV.

와 같다. 鐵缺乏과 貧血과의 關係를 보던 Tab. 3에서 보는 것과 같이 貧血의 程度가 甚할수록 hypochromia의 現象이 나타나는 傾向이 많고, 血清鐵, % saturation, 骨髓의 鐵含有量, sideroblast數 등이 鐵缺乏性貧血에 一致하는 傾向이 分明하다. 또한 貧血을 보이는 群과 貧血을 볼 수 없는 群간에는, 血清鐵 및 % saturation에 有意한 差異를 볼 수 있었다(Tab. 5). 그러므로 鐵

Table 5. Comparison of serum iron, TIBC and % saturation between anemic and nonanemic group in liver cirrhosis

	Anemia	Non-anemia	p-value
Serum iron (μg%)	151±45.49	63±51.92	0.01>p>0.001
TIBC(μg%)	337±89.4	328±86.6	p>0.8
% saturation	47.8±20.64	20.2±14.99	0.01>p>0.001

缺乏이 慢性 肝疾患에서 貧血을 일으키는 데 重要な 役割을 한다고 생각되는 데, 역시 貧血의 程度가 甚할수록 潛血反應이 나타나는 傾向이 顯著한 點을 봐서, 一時에 甚한 出血은 없을지라도 繼續되는 潛血에 依한 失血이 鐵缺乏을 일으키는 原因이 되지않나 推測된다. 鐵缺乏性貧血은 ineffective erythropoiesis의 範疇에 屬하는 것으로, 한 편으로는 赤血球生成의 障礙인 同時에 다른 面으로는 溶血性貧血의 性格을 띄고 있다고 하겠다. 앞서 指摘한 바와 같이 本症例들은 赤血球壽命에 有意한 短縮을 보였으나 赤血球生成은 正常群에 비해 差異를 볼 수 없었다. 따라서 鐵缺乏과 赤血球破壞의 增加사이에 어떤 相關關係가 存在하느냐 하는 點을 考察해 보았다. 그러나 Fig. 5에서 보는 바와 같이 % saturation과 T<sub>50</sub>Cr 사이에는 아무런 相關關係도 찾아볼 수 없었다(r=0.097).

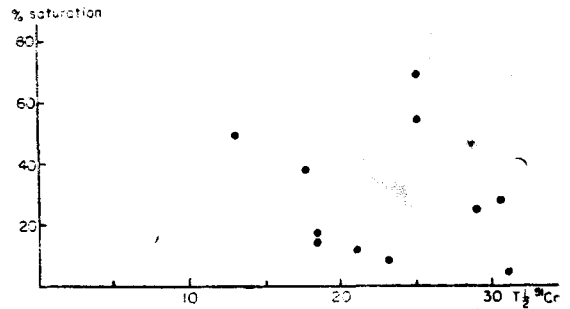


Fig. 5. Relationship between red cell survival and % saturation.

3. 脾臟의 sequestration 現象과 赤血球壽命과의 關係: 드문 境遇의 急性 血管內溶血을 除外하고는 大部分의 赤血球는 細網織內被細胞系에서 sequestration 過程을 밟아 破壞되는 것으로 알려져 있다. 肝硬變症에서는 肝 및 脾臟의 增殖性變化가 오는 것이 重要な 一面의 하나이므로, 이 두 主要 網狀內被細胞系臟器에서의 赤血球 sequestration이 그 壽命短縮에 미치는 바, 影響을 觀察하여 보았다. 症例 15例중 5例에서는(33.3%), S/L ratio가 2.3 이상으로(7-9), 主로 脾臟에서 sequestration이 일어남을 알 수 있었다. 그러나 Fig. 6에서 보듯이 T<sub>50</sub>Cr과 S/L ratio 간에는 아무런 相關關係도 볼 수 없었고, 2名의 患者에서는 (症例 9, 10) S/L ratio가 2.3 이상이었으나 赤血球壽命의 短縮은 볼 수 없어서, 赤血球 sequestration과 그 破壞와는 반드시

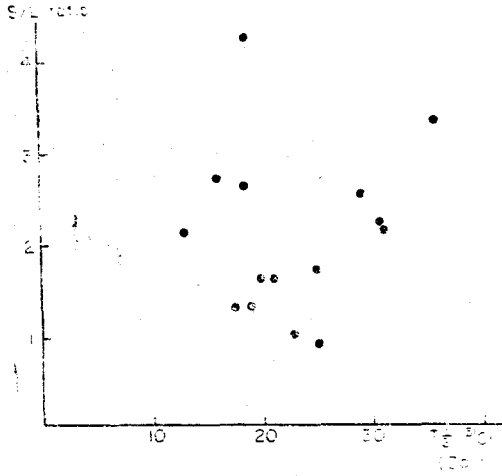


Fig. 6. Relationship between T<sub>50</sub>Cr and spleen to liver (S/L) ratio.

에는 一定한 相關關係가 없었다. 따라서 慢性 肝疾患에서 貧血의 原因은 어느 한 가지 原因만으로는 說明 못하는 것으로 생각된다.

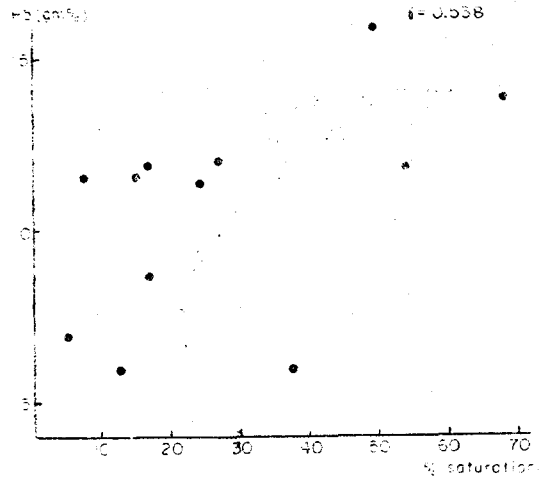


Fig. 8. Relationship between Hb level and % saturation.

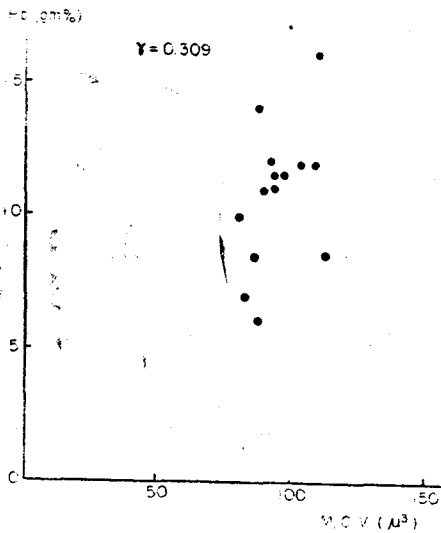


Fig. 7. Relationship between Hb level and MCV.

致하는 것은 아니라는 점을 示唆한다.

以上에서 論한 바와 같이 慢性 肝疾患에서 赤血球壽命의 短縮은 어느 한 가지 原因만으로는 說明 못하고, 여러 要因이 同時에 關與되어 赤血球壽命의 短縮을 招來한다고 생각된다.

6) MCV, % saturation 및 赤血球壽命과 血色素值와의 關係

Fig. 7, 8 및 9에서 보듯이, MCV와 血色素值, % saturation과 血色素值 및 赤血球壽命과 血色素值사이

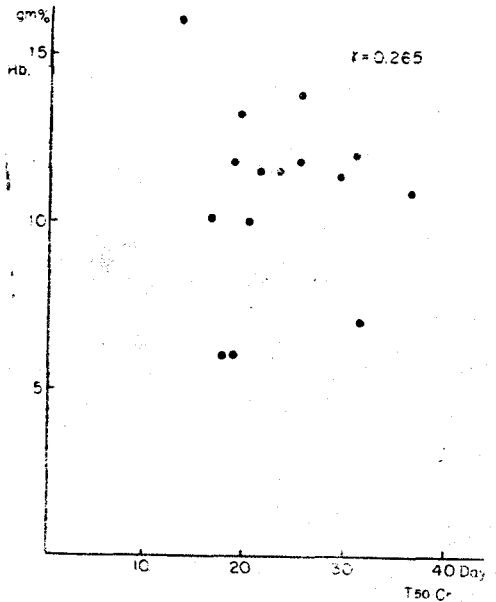


Fig. 9. Relationship between Hb level and T<sub>50</sub>Cr.

7) 赤血球量

放射性 chromium(<sup>51</sup>Cr)을 使用하여 測定한 赤血球量은, 動搖範圍가 18.2~38.6 ml/kg이며, 그 平均値는 27.2±6.80 ml/kg 이었다(Tab. 4). 赤血球數, 血色素值 및 Ht로 본 貧血의 頻度는 76.5~78.6%이었던 데 反해, 赤血球量으로 본 貧血의 頻度는 60%였다. 따라서 이미 잘 알려진 假說인 血漿量의 增加를 疑心케 되는



데, 著者は 直接 血漿量을 測定하지는 않았기 때문에 血漿量의 增加에 對해서는 正確히 言及하기는 어려우나, 血色素值로 區分한 貧血이 있는 群에서의 赤血球量은  $25.3 \pm 6.42 \text{ ml/kg}$  이었고 貧血이 없는 群에서의 赤血球量은  $32.6 \pm 5.36 \text{ ml/kg}$  로서, 두 群사이에 有意한 差를 볼 수 없는 點은 ( $P > 0.05$ ), 한편으로 血漿量의 增加를 示唆하는 所見이라 생각되며, 血漿量의 增加에 依한 稀釋效果가 赤血球數, 血色素值 및 Ht值로 判斷한 貧血의 程度를 더욱 甚하게 보이도록 한다고 생각된다.

### 總括 및 考按

慢性 肝疾患에 併發한 貧血의 出現頻도에 對해서는 여러 著자들이 比較의 高率의 頻度を 報告하고 있다. 韓國人 肝硬變症患者에서는<sup>13, 15-19</sup> 39.0% 내지 82.5% 로 報告돼 있고 外國人の 境遇<sup>19-21</sup>, 70% 내지 80% 로 報告돼 있다. 著者の 境遇, 赤血球數, 血色素 및 Ht值로 본 貧血의 頻도는 76.5~78.6% 로서 이들의 報告와 비슷한 頻도를 볼 수 있었다.

慢性 肝疾患의 貧血像에 對해서는 著者에 따라 여러 가지로 報告하고 있는데, 그 重要한 理由의 하나는 肝疾患 自體의 複雜한 樣相에 起因하는 것으로 報告者마다 觀察하는 對象에 差異가 있기 때문이다. 例로, Wintrobe<sup>19</sup> (1936)는 132 名의 肝疾患例에서 貧血을 볼 수 없었던 境遇가 22.7%, 大球性貧血이 32.6%, 正球性貧血이 30.3%, 小球性貧血이 14.4% 이었다고 報告하고 있다. Kimber等<sup>22</sup> (1965)에 依하면 大體로 低色素性貧血을 본다고 하며, 이는 흔히 食道 靜脈瘤(varix)로부터의 出血이나 出血性 傾向이 增加되는 結果로 생긴다고 하였다. 또한 慢性 肝疾患에서 大球性貧血을 흔히 볼 수 있는 것으로 알려져 있으며 그중 一部에서는 巨赤芽球性貧血을 본다고 한다<sup>19, 23-35</sup>. 慢性 肝疾患에서 나타나는 macrocyte에는 두 種類가 있는 것으로 알려져 있는데, 惡性貧血에서 보는 것과 비슷한 수도 있으나 ("thick" macrocyte), 어떤 境遇에는 直徑은 增加됨에 反해 두께는 오히려 減少되어 實際容積은 正常인 "thin" macrocyte<sup>39</sup>가 나타나며, 이중 一部는 target cell 처럼 보이기도 한다고 한다. 또 macrocytosis와 鐵缺乏症이 함께 存在하는 境遇에는, 그 血液像이 "dimorphic" 함에도 不拘하고 MCV는 正常일 수도 있다. 이런 macrocytosis를 招來하는 原因에 對해서는 아직 全的으로 滿足할만한 解答은 없으며, 出血이나 溶血에 따른 reticulocytosis, thin macrocyte의 出現 및 營養缺乏 特히 葉酸

의 缺乏等으로 一部 說明하고 있는 程度이다. 著者の 觀察에서도 大球性貧血의 傾向을 볼 수 있었지만 巨赤芽球性貧血의 證據는 찾아볼 수 없었고, 3 名의 患者에서 若干 增加한 外에는 網狀赤血球數의 增加도 볼 수 없었다. 그러므로 營養缺乏의 程度가 巨赤芽球가 나타날 만큼 甚하지는 않은 것인지, 아니면 다른 原因 때문에 MCV의 增加가 생긴 것인지 알 수 없다.

貧血의 發生機轉은 크게 나누어 赤血球生成의 障礙나 破壞의 增加에 起因하는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 赤血球生成의 速度나 破壞 및 그 平衡狀態 즉 赤血球量에 對한 狀況을 알면, 貧血의 本態 및 原因을 把握할 수 있다고 하겠다. 慢性 肝疾患에서는 營養缺乏 및 蛋白合成의 低下를 흔히 觀察하기 때문에 赤血球生成의 障礙를 쉽게 豫想할 수 있다. 또한 Gram (1883)에 依하여 처음 觀察되고 以後 여러 學者들에 依하여 確認되었듯이<sup>19, 23-24</sup>, 慢性 肝疾患에서 大球性貧血을 보는 수가 흔하기 때문에 anti-pernicious-anemia factor (Minot & Murphy, 1926)의 缺乏을 貧血發生의 原因으로 생각한 것은<sup>19, 23, 37</sup> 오히려 當然하다고 하겠다. 그러나 이런 假說은 다음 몇가지 理由 때문에 옳지 않은 것으로 생각되게 되었다. 즉 1) 이 두 貧血間의 形態學的 差異, 즉 慢性 肝疾患患者의 骨髓가 megaloblastic 한 境遇가 드물다는 點<sup>20, 38-40</sup> 2) 肝抽出物에 對한 治療效果가 없다는 點<sup>20, 23, 38</sup> 3) 더구나 大球性貧血을 보인 肝硬變症患者의 肝抽出物로 惡性貧血例에서 血液學의 好轉을 볼 수 있었다는 點等 때문이다<sup>41</sup>. 肝臟은 Vit. B<sub>12</sub>의 主要 貯藏臟器로 알려져 있다. 한편 肝硬變症에서는 血清 Vit. B<sub>12</sub>值의 增加를 본다고 알려진 反面에 肝針生檢組織에서 Vit. B<sub>12</sub>를 定量해 보면 減少되어 있다고 한다. 따라서 肝實質의 病變이 있으면 Vit. B<sub>12</sub>가 血液內로 流出된다고 생각된다<sup>42</sup>. 그러나 血清內 Vit. B<sub>12</sub>值가 높을지라도 造血의 觀點에서 볼 때, 이 vitamin이 역시 損傷받은 肝組織에서 遊離된 非正常的인 蛋白質과 結合되는 것으로 알려졌기 때문에 實際 造血에는 쓰이지 못하는 것으로 생각된다<sup>43</sup>. 또한 肝細胞의 病變時에 Vit. B<sub>12</sub>의 吸收에 障礙를 보았다는 報告도 있어서<sup>44</sup> 慢性 肝疾患에서 Vit. B<sub>12</sub>의 缺乏을 推測할 수 있다. 그러나 現在, Vit. B<sub>12</sub>의 缺乏은 慢性 肝疾患에서 보는 貧血의 成因으로 重要하다고는 一般的으로 생각 안 되고 있다.

肝硬變症에 併發한 巨赤芽球性貧血은<sup>20, 25-35</sup>, 一般的으로 葉酸의 缺乏 때문에 생긴다고 생각되고 있다.<sup>27, 28, 33-35</sup> 앞서 말한 바와 같이 肝硬變症에서 보는 大球

性貧血은 대체로 肝 抽出物에 對한 反應이 없었으나, Jandi<sup>28)</sup>(1956)은 骨髓에서 巨赤芽球性 變化를 보였던 一部 患者에서는 肝抽出物이나 酵母로 顯著한 血液學的 好轉을 볼 수 있었던 點을 들어<sup>19, 20, 26, 27, 37)</sup> 慢性 肝疾患에서는 正常 造血機能에 必須的인 어떤 物質의 代謝에 障礙가 있을 것이라고 말하고 이 物質이 葉酸 일 것이라고 생각하였다. 肝硬變症患者에서 血清內 葉酸量을 測定해 보면 減少돼 있으나<sup>27-31)</sup>, 反面, 血清 Vit. B<sub>12</sub>値는 正常이거나 增加되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>27, 28, 45, 46)</sup> 또한 葉酸에 對한 血液學的 反應이 있음이 證明되었고<sup>27), 28), 30)</sup>, 이런 反應은 葉酸缺乏에 特異한 것으로 생각되기 때문에<sup>30, 47)</sup> 現在 葉酸의 缺乏이 慢性 肝疾患에서 생기며, 또 이것이 巨赤芽球性貧血을 招來하는 原因이 된다는 事實은 이미 確立된 것으로 생각된다. 慢性 肝疾患때 나타나는 葉酸 缺乏의 發生 機轉에 對하여, Jarrold<sup>20)</sup>(1949)는 肝硬變症에서 觀察된 巨赤芽球性貧血例는 全部 慢性 alcoholics 로서, 大部分에서 食餌의 不足이 있고, 또 營養失調 및 여러 vitamin 缺乏의 證據를 볼 수 있다는 點을 들어 食餌의 不足이 葉酸缺乏의 主原因이라고 推測한 바 있다. 한편 Cherrick 等<sup>35)</sup>(1965)은 肝臟이 folate derivative 의 가장 重要한 貯藏處이며, 또 folate 를 活性型인 tetrahydrofolate 로 바꾼다는 點을 들어 損傷받은 肝은 正常 肝臟보다 葉酸을 貯藏하는 能力이 減少돼 있으며, 이런 機轉은 葉酸缺乏이 생기게 되는 重要한 原因의 하나라고 하였다. 그러나 Klipstein<sup>33)</sup>(1965) 및 Deller<sup>34)</sup>(1965) 등은 肝機能 障礙의 程度와 血流로부터 葉酸이 clear up 되는 速度사이에는 아무 相關關係가 없다는 點으로 보아 食餌의 不足이 葉酸缺乏을 招來하는 가장 重要한 原因이라고 하였으며, 그 외 出血이나 溶血같은 骨髓機能의 亢進을 誘發하는 刺戟이 있을때 特히 葉酸의 減少가 生길 보고, 이런 細胞의 rapid turnover 는 相對적으로 葉酸缺乏을 招來할 것이라고 하였다. 마지막으로 alcohol 이 直接的으로 造血機能의 障礙를 惹起할 수 있는 것으로 알려져 있는데<sup>48)</sup>, 이는 部分的으로는 alcohol 이 肝臟에서의 葉酸代謝에 異狀을 招來하는 데 起因한다고 한다.

肝疾患에서 葉酸缺乏의 存在는 血清內 葉酸量을 測定하거나 histidine loading 後에 小便內 formimino-glutamic acid(FIGLU)의 排泄를 測定하므로써 推定할 수 있다. 그러나 FIGLU 排泄量의 增加는 葉酸缺乏이 없어도, 肝機能低下에 따른 葉酸代謝의 障礙나 또는 共存하는 Vit. B<sub>12</sub>의 缺乏때에도 나타날 수 있다. 따라서 肝硬變症患者에 葉酸을 投藥하여도 FIGLU 排泄의 增

加를 完全히 矯正 못하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 FIGLU 는 肝疾患에서 葉酸缺乏을 判斷하는 데 信憑性있는 基準이 못되며<sup>49)</sup>, folic acid status 의 正確한 判定은 항상 血清內 葉酸量을 規準으로 하는 것이 좋다고 한다. 또 治療面에서 葉酸缺乏은 쉽게 矯正할 수 있으나, Vit. B<sub>12</sub>가 缺乏된 患者에 葉酸을 投藥하면, cord 의 subacute combined degeneration 을 惹起할 수 있고, 또한 肝硬變症에서 Vit. B<sub>12</sub>의 缺乏을 診斷하기는 어렵기 때문에 治療는 항상 嚴格한 觀察下에서 施行하여야 한다.

肝硬變症에 併發한 貧血의 成因을 생각할 때 鐵缺乏이 미치는 影響 또한 重要하다. 肝硬變症에서는 血小板의 減少를 흔히 볼 수 있고<sup>50-52)</sup>, 또 그 機能에도 變化가 생기는 것으로 알려져 있다<sup>53)</sup>. 또한 clotting factor 의 缺乏이 흔히 隨伴될 뿐만 아니라, 肝硬變에 併發한 門脈壓의 增加는 出血性傾向을 훨씬 크게 만든다고 하겠다. 따라서 腸管은 그 廣汎한 粘膜炎의 表面積과 수많은 毛細血管때문에 出血의 理想的인 場所가 되며, 食道 靜脈瘤나 消化性潰瘍으로부터 一時에 甚한 出血은 없을지라도, 繼續되는 少量의 出血은 鐵缺乏을 일으키게 된다. 그러므로 이렇게 하여 생긴 鐵缺乏은 血色素 生産의 障礙를 惹起해, 赤血球生成의 不全을 招來할 수 있다. 著者の 觀察에서도 全症例의 半以上에서 鐵缺乏性貧血을 볼 수 있었고, 貧血의 程度가 甚한 例일수록 鐵缺乏性貧血이 나타나는 傾向이 分明할 뿐만 아니라, 이런 例일수록 潛血反應이 나타나는 傾向을 볼 수 있었다. 따라서 흔히 等閑視하기 쉬운 潛血에 依한 失血이 肝硬變症의 貧血發生에 미치는 影響은 至大하다고 하겠다.

赤血球破壞의 面에서 보면, 肝炎 및 肝硬變症에서 赤血球破壞가 亢進된다는 事實은 여러 著者들에 의하여 發表되었다. 1904年, Bleichroeder 는 처음으로 肝硬變症患者의 大腿骨에서 red marrow 를 發見하고, 肝硬變症에서는 脾臟에서 赤血球의 破壞가 일어난다고 하였다. 또 Rosenberg<sup>23)</sup>(1936)는 肝硬變症患者의 末梢血에서 網液狀赤血球數의 增加를 觀察하였다. 1937年 Watson<sup>54)</sup>은 처음으로 多數의 患者에서 赤血球破壞의 證據를 提示하였는데, 肝疾患을 가진 135名의 患者에서 大便內 urobilinogen 排泄量을 測定하여 肝硬變症에 併發한 7例의 溶血性貧血을 報告하면서, 그 增加率과 貧血程度사이에는 一定한 相關關係가 없다고 하였다. 그러나 이때, 診斷은 urobilinogen 排泄量의 顯著한 增加에 基礎를 둔 것으로, 大部分의 患者에서 urobilinogen 排泄量은 正常範圍內에 있었으므로, 이런 溶血現象은

比較的 드물게 일어나는 것으로 생각되었다. 以後에도 비슷한 報告가 여러 사람들에 의해 있었으며<sup>55-57)</sup> 溶血의 證據로 骨髓의 erythroid hyperplasia를 報告한 사람들도 있다<sup>20, 38-40)</sup>.

Chaplin과 Mollison<sup>58)</sup>(1953) 등은 Ashby法을 사용하여 5例의 肝硬變症患者에서 赤血球壽命을 測定하였던바, 全例에서 顯著한 短縮을 볼 수 있었다. 以後, 肝炎 및 肝硬變症에서 赤血球壽命이 短縮된다는 事實은 여러 學者들에 의하여 確認되었는데<sup>21, 27, 59-66)</sup>, Jones等<sup>69)</sup>(1955)은 <sup>51</sup>Cr을 사용하여 赤血球壽命을 測定하였던바, 53%에서 apparent half survival time의 短縮을 觀察하고, 慢性 肝疾患에서 溶血은 前에 생각하였던 것보다 훨씬 흔히 볼 수 있는 現象임을 指摘하면서, 貧血이 없는 境遇에도 赤血球壽命의 短縮은 볼 수 있는 것으로, 貧血은 赤血球壽命이 顯著히 短縮된 境遇에만 나타나는 것이라고 하였다.

以上에서 알 수 있는 바와 같이 肝機能不全이나 黃疸이 있을 때에 赤血球破壞가 充進된다는 點은 이제 잘 알려진 事實이나, 아직도 그 原因이나 機轉에 對해서는 잘 알려져 있지 않다. 赤血球壽命短縮의 原因으로는 赤血球 自體에 內在하는 內的要因과 外的要因을 생각할 수 있다. 앞서 論한 葉酸의 缺乏이나 鐵缺乏은 所謂, ineffective erythropoiesis를 招來하게 되는데, 이는 一面 赤血球生成의 不全인 同時에 또한 溶血性 貧血의 性格을 띄고 있어 未熟한 細胞의 早期破壞가 생기게 된다. 그러나 이런 赤血球의 內的缺陷이 實際로 肝硬變症에서 赤血球壽命의 短縮을 가져오는 原因이 되는나에 對한 研究는 거의 없다. Hall<sup>60)</sup>(1960)은 肝疾患에서 macrocytosis를 흔히 본다는 點에서 macrocyte에 의해 赤血球壽命이 短縮되는가를 追求해 보았으나 macrocyte와 赤血球壽命간에는 關聯性이 없는 것으로 結論지었다. Jones<sup>59)</sup> 및 Jandl<sup>10), 27)</sup>은 網狀內被細胞系의 增殖性 變化, 特히 脾臟腫大를 赤血球壽命短縮의 原因이라고 생각하였는데, Jandl<sup>27)</sup>(1955)은 正常人의 赤血球를 患者에 注射한 後, Ashby法으로 赤血球壽命을 測定한 바, 各患者에서 赤血球壽命短縮에는 크게 差異가 있었으나, 壽命曲線은 全例에서 一定하게 exponential한 特徵을 보이는 것을 觀察하고, 이때 溶血現象은 外因性, 限局性으로 즉 脾에 局限된 赤血球破壞가 일어나는 것이라고 생각하였다. 그러나 肝硬變症患者에서 脾腫을 항상 보는 것은 아니며, 또한 脾腫이 없어도 赤血球의 random destruction이 크게 充進된 境遇도 있어서<sup>60)</sup>, 肝硬變症의 溶血機轉은 脾腫만으로는 說明못하며 그 機轉은 보다 훨씬 複雜한

것이라고 생각되는데, Chaplin과 Mollison<sup>58)</sup>은 이미 脾摘出後에도 赤血球의 random destruction을 볼 수 있음을 證明한 바 있고, Macpherson<sup>61)</sup>(1953) 및 Katz等<sup>62)</sup>(1964)도 脾摘出術의 效果를 否認한 바 있다. 그의 赤血球壽命短縮의 機轉으로는 慢性 肝疾患에서 direct Coombs test가 陽性인 後天性溶血性貧血이 報告된 적이 있으나<sup>57)</sup>, 이런 境遇는 例外的인 것으로 생각되며, Jones<sup>59)</sup> 및 Jandl<sup>27)</sup>도 溶血現象의 原因으로 免疫學的 機轉을 追求해 보았으나 그 證據를 거의 볼 수 없었다고 한다. 앞서 말한 바와 같이 黃疸이 있는 患者, 特히 膽道閉塞이나 傳染性肝臟炎에서 thin macrocyte가 나타나는 것으로 알려져 있는데, 이런 細胞들은 osmotic lysis에 對한 抵抗이 增加돼 있다고 한다. Jandl<sup>27)</sup>은 肝硬變症에서 이런 赤血球의 變化가 廣範하게 일어난다는 證據가 없고, 또 貧血의 程度와 fragility의 變化사이에는 相關關係를 볼 수 없다는 點을 들어, 이런 赤血球의 變化는 赤血球壽命短縮의 基本的인 機轉이 아니라고 結論지었다. 또한 Jandl<sup>27)</sup>은 非正常的인 hemoglobin도 發見할 수 없었다고 한다.

여기서 또한 考慮하여야 할 點은 失血이 赤血球壽命에 미치는 影響이다. Cawein<sup>64)</sup> 및 Sheehy<sup>21)</sup> 등은 肝硬變症에서 失血의 影響을 追求한 바 있으나, 最近 本教室의 研究<sup>67)</sup>에 依하면, <sup>51</sup>Cr-標識赤血球로 測定한 T<sub>50</sub> Cr은 測定時의 失血量에 크게 左右되는 것으로, 赤血球壽命短縮이 招來됨을 알 수 있었다. 따라서 <sup>51</sup>Cr method는 단지, steady state에만 適用할 수 있다고 생각된다. 反面에 十二指腸虫症처럼 少量의 出血이 繼續되는 境遇에도 若干의 短縮을 볼 수 있었는데 이 程度의 差異가 實驗誤差에 依한 것인지 즉 長期間의 少量의 失血은 赤血球壽命에 影響을 미치지 않는 것인지 確實히 알 수 없었다. 한편, 鐵缺乏性貧血의 赤血球壽命에 對해서는 李等<sup>67)</sup>이 考察하였듯이 아직까지 意見의 一致가 없으나, <sup>51</sup>Cr로 檢査하는 期間동안 出血이 繼續되지 않고 steady state가 維持되는 正常인 것으로 생각된다.

그의 特殊한 境遇로 Zieve<sup>68, 69)</sup>가 記述한 溶血, 脂肪肝 및 lipemia를 特徵으로 하는 症候群을 들 수 있는데, 急性 alcohol中毒에서 흔히 觀察되며 osmotic fragility가 增加되는 것으로 알려져 있는데, 이 때 fragility의 變化는 血液內的 prohemolytic factor(lysolecithin, lysocephalin, free fatty acid, steroids)와 antihemolytic factor:(cholesterol, lecithin, albumin, globulin) 사이의 均衡狀態가 깨지므로서 생기는 것으로 생각된다.

以上 文獻考察에서 알 수 있는 바와 같이 慢性 肝疾

患이 赤血球生成 및 破壞에 미치는 影響은 複雜하여 어느 한 가지 原因만으로는 說明 못하는 것으로 생각되나, 한 가지 分明한 것은 赤血球壽命이 短縮된다는 事實이다. 骨髓의 造血機能은 앞서 여러 著者들이 骨髓의 增殖性變化 및 網狀赤血球數의 增加로 부터 指摘하였듯이 赤血球의 生産은 比較的 適切히 일어나고 있음을 알 수 있는 데, ferroketic study 들도<sup>66,70,71</sup> 이런 事實을 뒷 받침하고 있는바, 肝硬變症에서는 血清鐵消失速度의 短縮, 血清鐵交代率, 赤血球鐵利用率, 赤血球鐵交代率 및 1日 赤血球鐵新生率의 增加를 볼 수 있어 赤血球生成의 亢進을 推測할 수 있다. 그러나 Hall<sup>60</sup>은 赤血球量과 赤血球壽命으로 부터 赤血球新生率을 算出해 본 結果, 大部分의 例에서 骨髓의 造血機能은 亢進되어 있음을 볼 수 있었으나, Crosby 와 Akeroyd<sup>69</sup>가 先天性球形貧血에서 觀察한 것처럼 正常的 6~7 배까지는 이르지 못한다고 하였다. 따라서 慢性 肝疾患患者의 骨髓가 貧血에 對해 補償하는 程度는 完全치 못함을 알 수 있으며, 어떤 制限하는 要因이 存在함을 推測케 하는 데, 이러한 點 역시 慢性 肝疾患에서 貧血의 成인이 複雜함을 示唆한다고 하겠다. 著者의 觀察로도 赤血球新生率은 正常對照群에 比해 有意한 差異를 볼 수 없는 反面에, 赤血球壽命은 有意한 短縮을 나타내었다. 따라서, 赤血球生成 및 破壞의 觀點에서 慢性 肝疾患에 併發한 貧血의 成인은 主로 赤血球壽命短縮에 起因한다고 생각되었다. 赤血球壽命短縮의 主原因에 對해 若干 考察해 보았으나 T<sub>50</sub>Cr 과 MCV, % saturation 및 S/L ratio 간에는 一定한 相關關係가 없었으며, 또한 血色素值과 MCV, % saturation 및 T<sub>50</sub>Cr 사이에도 一定한 相關關係를 볼 수 없었다. 따라서 慢性 肝疾患에서 貧血의 成인은 어느 한 가지 原因만으로 說明 못하는 것으로 생각되며 이들 여러 要因이 함께 作用하는 것이 아닌가 생각된다. 또한 한가지 指摘하여야 할 點은, 5名의 患者에서 S/L ratio 가 2.3 以上으로 意味있는 增加를 보였으나 이 중 2名에서는 赤血球壽命의 短縮을 볼 수 없었다. 따라서 Pranker<sup>72</sup>가 말하였듯이 赤血球의 sequestration 과 그 破壞는 항상 一致하는 것은 아님을 알 수 있고, 이러한 點은 赤血球 sequestration 을 解釋할 때에 患者의 全體的인 臨床像 및 血液學의 檢査成績, 特히 赤血球壽命을 함께 考慮함이 重要함을 나타낸다고 생각된다.

肝硬變症에서는 血漿量이 增加되는 것으로 알려져 있다. 따라서 慢性 肝疾患에 併發한 貧血의 成인을 생각할 때, 以上에서 論한 赤血球生成 및 破壞와는 關係 없는 血漿量의 增加가 血液像에 미치는 影響에 對해

考慮해 볼 必要가 있다. 貧血은 赤血球量의 減少라고 定義되며, 흔히 는 그 存在를 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit 등으로 把握하게 된다. 大體로 赤血球量이 減少되면 相對的으로 血漿量이 增加되므로서 血液量을 正常으로 維持한다<sup>73</sup>. 그러나, 이런 事實에는 例外가 있어 全血液量의 變化가 생기는 境遇가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit 值만으로 判斷하는 境遇, 實際 血液學의 狀態를 그릇 判斷하게 되는 수가 있다. 肝硬變症에서 全血液量이 增加하며, 赤血球量에 比해 血漿量의 相對的인 增加가 생긴다는 事實은 잘 알려져 있다<sup>21,22,74-83</sup>. 그러므로 通常的인 血液學의 檢査만으로 判斷하는 境遇, 貧血의 程度는 實際보다 훨씬 甚하게 보이게 되며 肝硬變症에서 貧血의 發生頻度는 이보다 훨씬 적으리라고 생각하는 見解도 있다. 그러나, 肝硬變症에서 血漿量이 增加하는 原因에 對해서는 hypoalbuminemia<sup>74</sup>, Na의 體內蓄積, 門脈壓上昇에 隨伴하여 생긴 廣範한 portalcol-lateral circulation<sup>74,75,78</sup> arteriovenous shunt의 發生<sup>78,79</sup> 및 脾에서 생긴 非正常蛋白質이나 macromolecule<sup>80</sup> 등이 提示되었으나 아직도 論離이 많으며 그 正確한 機轉에 對해서는 잘 알려져 있지 않다. 著者의 觀察로는 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit 值로 본 貧血의 頻度는 76.5~78.6%이었던 데 反해, 赤血球量으로 본 貧血의 頻度는 60%로서 血漿量의 增加가 이런 結果를 招來하지 않았나 생각되었다. 또한 測定時에 大部分의 患者에서는 相當量의 腹水가 있었기 때문에 體重 kg 當 赤血球量은 過少評價되었을 可能性이 있고, 따라서 實際 貧血의 頻度는 이 보다도 적지 않을가 생각된다. Eisenberg<sup>78</sup>(1956)는 24%, Sheehy<sup>21</sup>(1960)는 42%의 頻度を 報告한 바 있다.

## 結 論

肝性貧血의 成인을 觀察할 目的으로, 1971年 1月부터 10月까지 서울醫大 附屬病院 內科에 入院한 出血의 病歷을 볼 수 없었던 17例의 慢性 肝疾患患者를 對象으로 末梢血液檢査, 骨髓檢査, 血清鐵, 總鐵結合能, 赤血球量, 赤血球壽命測定 및 sequestration 場所의 決定 등을 施行하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 赤血球數, 血色素值, hematocrit 值로 본 貧血의 頻度는 76.5~78.6%로서, 比較的 高率의 頻度を 볼 수 있었다.

2. 赤血球指數로 본 貧血像은 大多數가 正球性 내지는 大球性貧血에 屬했고, 高色素性인 境遇가 23.5%, 正色素性인 境遇가 64.7%, 低色素性인 境遇가 11.8%

이었다.

3. 形態學的 見地에서 보면 巨赤芽球性貧血의 證據는 찾아볼 수 없었다.

4. 血清鐵, 總鐵結合能, % saturation 및 骨髓鐵含量은 全症例의 約 半에서 鐵缺乏性貧血이 있음을 나타내었다. 또한 貧血의 程度가 甚할수록 鐵缺乏의 所見이 顯著하였고, 潛血反應이 나타나는 傾向이 있어, 繼續되는 潛血에 依한 失血이 貧血 發生에 重要한 役割을 한다고 생각되었다.

5. 赤血球生成 및 破壞의 觀點에서 慢性 肝疾患에 併發한 貧血의 成因은 主로 赤血球破壞의 增加에 起因한다고 생각되었으며, 全體의 73.3%에서 赤血球壽命短縮을 볼 수 있었다. 그러나 T<sub>50</sub>Cr 과 MCV, % saturation 및 S/L ratio 사이에는 一定한 相關關係가 없었을 뿐만 아니라, 血色素值과 MCV, % saturation 및 T<sub>50</sub>Cr 간에도 相關關係가 없었다. 따라서 貧血의 成因은 어느 한 가지 原因만으로는 說明 못 하는 것으로 생각되었다.

6. 赤血球量으로 본 貧血의 頻度는 60%로서 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit 值로 본 貧血의 頻度보다 훨씬 적었다.

## REFERENCES

- 1) Barkan, G. and Walker, B.S.: *Determination of serum iron and pseudohemoglobin iron with o-phenantroline. J. Biol. Chem.*, 135:37, 1940.
- 2) Laurell, C.B.: *Plasma iron and the transport of iron in the organism. Pharma. Review. Vol. 4, Dec. 1952.*
- 3) 宋寅環等: 血中 및 骨體鐵과 Sideroblast 數의 比較觀察. 未發表
- 4) Read, R.C., Wilson, G.W. and Gardner, F.H.: *The use of radioactive sodium chromate to evaluate the life span of red cell in health and certain hematologic disorders. Am. J. Clin. Sci.* 228:40, 1954.
- 5) 放射性 同位元素를 利用한 赤血球壽命測定法(IC-SH 推薦). 大韓核醫學會雜誌, 5:1 1971.
- 6) Crosby, W.H. and Akeroyd, J.H.: *The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. Am. J. Med.* 13:273, 1952.
- 7) Schloesser, L.L., Korst, D.R., Clatanoff, D.V. and Shilling, R.F.: *Radioactivity over the spleen and liver following the transfusion of chromium 51*

- labelled erythrocyte in hemolytic anemia. *J. Clin. Invest.* 36:1470, 1957.
- 8) Goldberg, A., Hutchinson, H.E. and MacDonald, E.: *Radiochromium in the selection of patients with hemolytic anemia for splenectomy. Lancet* 1:109 1966.
- 9) Allgood, J.W. and Chaplin, H., Jr.: *Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. Am. J. Med.* 43:254, 1967.
- 10) Jandl, J.H., Greenberg, M.S., Yonemoto, R.M. and Castle, W.B.: *Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest.* 35:842, 1956.
- 11) McCurdy, P.R. and Rath, C.E.: *Splenectomy in hemolytic anemia. New Engl. J. Med.* 259:459, 1958.
- 12) 權彝赫: 韓國人 血液에 關한 研究, 第1編, 韓國人 血液의 正常值, 서울大學校論文集, 醫藥系, 8:116, 1959.
- 13) 許仁穆: 韓國人의 貧血에 關한 研究, 第1編, 正常 血液像과 貧血의 發生頻度, 醫學다이제스트, 2:37, 1960.
- 14) Fairbanks, V.F.: *Iron deficiency: still a diagnostic challenge. Med. Clin. of N.A.* 54:903, 1970.
- 15) 高尙道: 肝硬變症의 臨床的 觀察, 臨床醫學, 221, 1950.
- 16) 劉邦鉉: 肝硬變症에 關한 臨床的 研究, 第1編 肝硬變症의 臨床像 및 研究室의 所見, 大韓內科學會雜誌, 4:9, 1961.
- 17) 韓沁錫: 韓國人 肝硬變症에 關한 臨床的 研究, 第2編 肝硬變症의 研究室의 所見, 大韓內科學會雜誌 4:417, 1961.
- 18) 吳仁赫: 肝硬變症의 鐵代謝에 關한 研究, 第1編 韓國人 肝硬變症에 있어서의 血清鐵, 血清銅 및 總鐵結合能에 關하여, 大韓內科學會雜誌, 5:367, 1963.
- 19) Wintrobe, M.M.: *The relation of diseases of liver to anemia. Arch. Int. Med.* 57:289, 1939.
- 20) Jarrold, T., and Vilter, R.W.: *Hematologic observations in patients with chronic hepatic insufficiency: sternal bone marrow morphology and bone marrow plasmacytosis. J. Clin. Invest.* 28:286, 1949.

- 21) Sheehy, T.W. and Berman, A.: *Anemia of cirrhosis. J. Lab. & Clin. Med.* 56:72, 1960.
- 22) Kimber, C., Deller, D.J., Ibbotson, R.N. and Lander, H.: *The mechanism of anemia in chronic liver disease. Quart. J. Med.* 34:33, 1965.
- 23) Rosenberg, D.H. and Walters, A.: *Macrocytic anemia in liver disease, particularly cirrhosis: observations on the incidence, course, and reticulocytosis, with a correlated study of the gastric acidity. Am. J.M. Sci.* 192:86, 1936.
- 24) Wright, D.O.: *Macrocytic anemia and hepatic cirrhosis. Am. J.M. Sci.* 189:115, 1935.
- 25) Movitt, E.R.: *Megaloblastic bone marrow in liver disease. Am. J. Med.* 7:145, 1949.
- 26) Movitt, E.R.: *Megaloblastic erythropoiesis in patients with cirrhosis of the liver. Blood* 5:468, 1950.
- 27) Jandl, J.H.: *The anemia of liver disease: observations on its mechanism. J. Clin. Invest.* 34:390, 1955.
- 28) Jandl, J.H. and Lear, A.A.: *The metabolites of folic acid in cirrhosis. Ann. Int. Med.* 45:1027, 1956.
- 29) Herbert, V., Baker, H., Frank, O., Pasher, I., Sobotka, H. and Wasserman, L.R.: *The measurement of folic acid activity in serum: a diagnostic aid in the differentiation of the megaloblastic anemia. Blood* 15:228, 1960.
- 30) Herbert, V.: *Current concepts in therapy: megaloblastic anemia. New Engl. J. Med.* 268:201; 368, 1963.
- 31) Herbert, V., Zalusky, R., and Davidson, C.S.: *Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease. Ann. Int. Med.* 58:977, 1963.
- 32) Villamil, A., and McCracken, B.H.: *Clinical usefulness of urinary FIGLU test in megaloblastic anemias. Brit. M. J.* 1:717, 1963.
- 33) Klipstein, F.A. and Lindenbaum, J.: *Folate deficiency in chronic liver disease. Blood* 25:443, 1965.
- 34) Deller, D.J., Kimber, C.L. and Ibbotson, R.N.: *Folic acid deficiency in cirrhosis of the liver. Am. J. Digest. Dis.* 10:35, 1965.
- 35) Cherrick, G.R., et al.: *Observations on hepatic avidity for folate in Laennec's cirrhosis. J. Lab. & Clin. Med.* 66:446, 1965.
- 36) Bingham, J.: *The macrocytosis of liver disease. I. Thin macrocytosis. Blood* 14:694, 1959.
- 37) Goldhamer, S.M., Isaacs, R. and Sturgis, C.C.: *The role of the liver in hematopoiesis, Am. J. M. Sci.* 188:193, 1934.
- 38) Limarzi, L.R., Jones, R.M., Paul, J.T. and Poncher, H.G.: *Sternal marrow in Banti's syndrome and other splenomegalic states: the effect of splenectomy. Am. J. Clin. Path.* 13:231, 1943.
- 39) Huang, K. and Wang, H.: *Anemia associated with cirrhosis of the liver: study of 32 cases. Arch. Int. Med.* 84:958, 1949.
- 40) Berman, L., Axelrod, A.R., Horan, T.N., Jacobson, S.D., Sharp, E.A. and von der Heide, E.C.: *The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. Blood* 4:511, 1949.
- 41) Schiff, L., Rich, M.L. and Simon, S.D.: *The "hematopoietic principle" in the diseased human liver. Am. J.M. Sci.* 196:313, 1938.
- 42) Rachmilewitz, M., Siein, Y., Aronovitch, J. and Grossowicz, N.: *The clinical significance of serum cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) in liver disease. Arch. Int. Med.* 102:1118, 1958.
- 43) Herbert, V., Dawber, N. and Ingbar, S.H.: *Vitamin B<sub>12</sub> binding protein in human serum. Clin. Res.* 12:223, 1964.
- 44) Glass, G. B. J.: *Deposition and storage of vitamin B<sub>12</sub> in the normal and diseased liver. Gastroenterology* 30:180, 1959.
- 45) Jones, P.N., Mills, E.H. and Capps, R.B.: *Effect of liver disease on serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations. J. Lab. & Clin. Med.* 49:910, 1957.
- 46) Stevenson, T.D. and Beard, M.F.: *Serum vitamin B<sub>12</sub> content in liver disease. New Engl. J. Med.* 260:206, 1959.
- 47) Hansen, H.A. and Weinfeld, A.: *Metabolic effects and diagnostic value of small doses of folic acid and B<sub>12</sub> in megaloblastic anemias. Acta Med. Scandinav.* 172:427, 1962.
- 48) Sullivan, L. W. and Herbert, V.: *Suppression of hematopoiesis by ethanol. J. Clin. Invest.* 43:

- 2048, 1964.
- 49) Carter, F. C., Heller, P., Schaffner, G. and Korn, R. J.: *Formimino-glutamic acid(Fglu) excretion in hepatic cirrhosis.* Arch. Int. Med. 108:41, 1961.
  - 50) King, R. B.: *The blood picture in portal cirrhosis of the liver. A report based on 100 cases.* New. Engl. J. Med. 200:482, 1949.
  - 51) Morloch, C. G., and Hall, B. F.: *Association of cirrhosis, thrombocytopenia & hemorrhagic tendency.* Arch. Int. Med. 72:69, 1943.
  - 52) Aster, R. H.: *Pooling of platelets in the spleen: role of platelets in the pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia.* J. Clin. Invest. 45: 645, 1966.
  - 53) Thomas, D. P., Ream, V. J. and Stuart, R. K.: *Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver.* New. Engl. J. Med. 276:1344, 1967.
  - 54) Watson, C. J.: *Studies of urobilinogen. III. The per diem excretion of urobilinogen in common forms of jaundice and disease of the liver.* Arch. Int. Med. 59:206, 1937.
  - 55) Farrar, G. E., Jr., Burnett, W. E. and Steigman, A. J.: *Hemolytic anemia and hepatic degeneration by splenectomy.* Am. J. M. Sci. 200:164, 1940.
  - 56) Stacey, R. S.: *Recurrent fatal hemolytic anemia associated with gross liver damage and splenomegaly.* Am. J. M. Sci., 212:586, 1946.
  - 57) Hyman, G. A. and Southworth, H.: *Hemolytic anemia associated with liver disease.* Am. J. M. Sci. 221:448, 1951.
  - 58) Chaplin, H., Jr. and Mollison, P. L.: *Red cell life span in nephritis and in hepatic cirrhosis.* Clin. Sci. 12:351, 1953.
  - 59) Jones, P. N., Weinstein, I. M., Ettinger, R. H. and Capps, R. B.: *Decreased red cell survival associated with liver disease.* Arch. Int. Med. 95:93, 1955.
  - 60) Hall, C. A.: *Erythrocyte dynamics in liver disease* Am. J. Med. 28:541, 1960.
  - 61) Macpherson, A. I. S. and Innes, J.: *Peripheral blood picture after operation for portal hypertension.* Lancet 1: 1120, 1953.
  - 62) Katz, R., Velasco, M., Guzman, C. and Alessandri, H.: *Red cell survival estimated by radioactive chromium in hepatobiliary disease.* Gastroenterology 46:399, 1964.
  - 63) Allen, F. A., Carr, M. H. and Klotz, A. P.: *Decreased red blood cell-survival time in patients with portal cirrhosis.* J. A. M. A. 164:955, 1957.
  - 64) Cawein, M. J., Hagedorn, A. B. and Owen, C. A.: *Increased destruction of erythrocytes in hepatic diseases. (Abstract)* J. Lab. & Clin. Med. 52: 802, 1958.
  - 65) 金遇榮: 各種疾患의 赤血球壽命에 관한 研究, 大韓血液學會雜誌, 1:27, 1966.
  - 66) 韓萬青:  $Fe^{59}$ 와  $Cr^{51}$  同時標識法에 의한 各種疾患의 鐵代謝 및 赤血球壽命에 관한 研究, 大韓放射線學會雜誌, 3:1, 1966.
  - 67) 李文鎬: 失血이 赤血球壽命測定에 미치는 影響에 관한 研究, 大韓核醫學會雜誌, 4:27, 1970.
  - 68) Zieve, L.: *Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.* Ann. Int. Med. 48:471, 1958.
  - 69) Zieve, L.: *Hemolytic anemia in liver disease.* Medicine (Baltimore) 45:497, 1966.
  - 70) Bothwell, T. H., Hurtado, A. V., Donohue, D. M. and Finch, C. A.: *Erythrokinetics. IV. The plasma iron turnover as a measure of erythropoiesis.* Blood 12:409, 1957.
  - 71) 吳仁赫: 肝硬變症의 鐵代謝에 관한 研究, 第2編 放射性鐵( $Fe^{59}$ )을 利用한 肝硬變症의 *Ferrokinesis*, 大韓內科學會雜誌, 6:401, 1963.
  - 72) Pranker, T. A. J.: *The spleen and anemia.* Brit. Med. J., 2:517, 1963.
  - 73) Gibson, J. G., Harris, A. W. and Swigert, V. W.: *Clinical studies of blood volume; macrocytic and hypochromic anemias due to chronic blood loss, hemolysis and miscellaneous causes, and polycythemia vera.* J. Clin. Invest. 18:621, 1939.
  - 74) Perera, G. A.: *The plasma volume in Laennec's cirrhosis of the liver.* Ann. Int. Med. 24:643, 1946.
  - 75) Hiller, G. L., Huffman, E. R. and Levey, S.:

- Studies in cirrhosis of the liver. I. Relationship between plasma volume, plasma protein concentrations and total circulating proteins. J. Clin. Invest. 28:322, 1949.*
- 76) Bateman, J.C., Shorr, H.M. and Elgvin, T.: *Hypervolemic anemia in cirrhosis. J. Clin. Invest. 28:539, 1949,*
- 77) Hyde, G.M., Berlin, N.I., Parsius, R.J., Lawrence, J.H. and Port, S.: *The blood volume in portal cirrhosis as determined by P<sup>32</sup> labeled red blood cells. J. Lab. & Clin. Med. 39:347, 1952.*
- 78) Eisenberg, S.: *Blood volume in patients with Laennec's cirrhosis of the liver as determined by radioactive chromium-tagged red cells. Am. J. Med. 20:189, 1956.*
- 79) Murray, J.F., Dawson, A.M. and Sherlock, S.: *Circulatory changes in chronic liver disease. Am. J. Med. 24:358, 1958.*
- 80) Weinstein, V.F.: *Hemodilution anemia associated with simple splenic hyperplasia. Lancet 2:218, 1964,*
- 81) Lieberman, F.L. and Reynolds, T.B.: *Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. J. Clin. Invest. 46:1297, 1967.*
- 82) Mcloy, R.M., Baldus, W.P. and Summerskill, W.H.J.: *Plasma volume and renal circulatory function in cirrhosis. Ann. Int. Med., 66:307, 1967.*
- 83) 金精一等：肝硬變症에서의 血力學的 變化에 關한 研究, 大韓核醫學會雜誌, 4:81, 1970.