

악성종양에서 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 Ferritin의 진단적 의의

충남대학교 의과대학 내과학교실

문운성 · 성인환 · 김삼용 · 노흥규 · 이복희

— Abstract —

Clinical Significances of Serum Vitamin B₁₂, Folate and Ferritin Levels in Patients with Malignant Tumors

Youn Sung Moon, M.D., In Whan Sung, M.D., Samyong Kim, M.D.,
Heung Kyu Ro, M.D. and Bok Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Chungnam National University

In order to evaluate the clinical significances of the serum vitamin B₁₂, folate and ferritin levels in patients with malignant tumors, the levels were measured in 10 normal control subjects, 70 patients with malignant tumors, 7 patients with liver cirrhosis and 25 patients with other benign diseases.

The results are as follows:

- 1) In normal control subjects, mean serum values for vitamin B₁₂, folate and ferritin level were 588.80 ± 131.58 pg/ml, 5.59 ± 1.52 ng/ml and 89.22 ± 42.78 ng/ml retrospectively.
- 2) There was no significant difference in serum levels between patients with benign diseases and normal control subjects.
- 3) The serum vitamin B₁₂ and ferritin levels in patients with liver cirrhosis were significantly higher than in normal control, and the serum folate levels in these patients were lower than in normal control subjects.
- 4) The serum vitamin B₁₂ and ferritin levels in patients with malignant tumors were significantly higher than in normal control subjects, and the serum folate levels in these patients were significantly lower than in normal control subjects.

The above results suggest that the serum vitamin B₁₂ and ferritin may be useful as tumor markers in patients with malignant tumors.

서 론

비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin은 조혈재료로서 이들의 결핍상태에서 빈혈이 초래되나 빈혈이외의 질환에서도 그 혈청치의 변동이 보고되어 있다. 혈청 비타민 B₁₂치가 혈액종양, 특히 만성골수성 백혈병에서 증가된다는 것은 잘 알려져 있으며, 혈액종양 이외의 일부 악성종양에서도 증가한다. 혈청 엽산치는 섭취부족, 흡수장애, 임

신, 어떤 종류의 항암제, 항경련제 복용, 급만성 간질환 및 악성종양에서 감소한다. 또한 혈청 ferritin치는 철과잉 상태 및 간질환에서 증가되며 악성종양에서도 증가가 관찰된다.

이에 저자는 악성종양 환자에서 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin치의 양상을 알아보고 그 임상적 의의를 연구하고자 건강인 및 양성질환 환자를 대조군으로 이들의 혈청치를 측정 하였다.

관찰대상 및 방법

1. 대 상

1985년 1월부터 1986년 4월까지 충남의대 부속병원 내과에서 진료하여 혈액 검사상 빈혈이 없고 임상증상, 이학적 소견 및 각종 병리검사(세포학적 검사, 위내시경 생검, 임파선 생검, 골수 생검, 및 수술에 의한 생검)로 확진된 원발성 간암 17예, 위암 11예, 폐암 22예 백혈병 및 악성림파종 10예(CML: 3예, AML: 1예, ALL: 2예, NHL: 4예), 기타 종양 10예, 총 70예의 악성종양 환자와 간경화증 7예와 흡수장애가 없고 빈혈을 동반하지 않은 각종 양성질환 환자 25예 및 충남대학병원 정기 신체검사에서 정상으로 판명된 정상대조군 10예(남자 5예, 여자 5예)를 대상으로 하였다.

Table 1. Age and Sex Distribution in Each Group

Each group	Age	Sex (M/F)	Total
Normal control	28 - 31	5/ 5	10
Malignant disease	20 - 75	48/22	70
Hepatoma	28 - 68	12/ 5	17
Stomach ca.	48 - 69	8/ 3	11
Lung ca.	46 - 75	18/ 4	22
Leukemia	20 - 57	6/ 4	10
Others	40 - 73	4/ 6	10
Liver cirrhosis	42 - 56	4/ 3	7
Benign diseases	17 - 72	11/14	25

Table 2. Serum Vitamin B₁₂ Levels in Various Conditions

Each group	No. of case	Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	
		Range	Mean ± SD
Normal control	10	400 - 790	588.80 ± 131.58
Malignant disease	70	260 - 2,000	930.53 ± 623.70
Hepatoma	17	570 - 2,000	*1,155.88 ± 515.61
Stomach ca.	11	400 - 2,000	995.45 ± 655.43
Lung ca.	22	450 - 1,780	665.45 ± 378.38
Leukemia	10	440 - 1,600	853.00 ± 434.70
Others	10	260 - 1,150	746.00 ± 318.80
Liver cirrhosis	7	610 - 2,000	*1,224.29 ± 571.92
Benign diseases	25	290 - 2,400	753.75 ± 468.02

* P value < 0.05 compared between the patients and normal control

2. 검사방법

정맥혈 3cc를 채취하여 즉시 혈청을 분리하여 -20°C 상태에서 냉동보관 하였다가 검사 하였다. 비타민 B₁₂와 엽산은 Amersham사의 dual radioassay kit를 사용하였고 ferritin은 CIS사의 radioimmunoassay kit를 사용하여 측정하였다.

성 적

1. 연령 및 성별분포

전체 환자의 남녀 및 연령 및 분포는 Table 1과 같다. 95예중 남자가 59예(62%) 여자가 36예(38%)로 남자가 다소 많았다.

2. 혈청 비타민 B₁₂치

정상대조군 10예의 혈청 비타민 B₁₂치는 588.80 ± 131.58 pg/ml (Mean ± SD)였으며 각종 악성종양에서 930.53 ± 623.70 pg/ml로 정상대조군에 비하여 증가 되었다. 특히 원발성 간암에서 1155.88 ± 515.61 pg/ml, 간경화증에서 1224.29 ± 571.92 pg/ml, 만성 골수성 백혈병에서 1152.50 ± 486.5 pg/ml로 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다(P < 0.05). 그러나 양성질환에서는 753.75 ± 468.02 pg/ml로 유의한 차이가 없었다 (Table 2). 또한 원발성간암 17예 중 14예(82%), 간염 화증 7예 중 6예(86%), 그리고 만성 골수성 백혈병 4예 모두에서 정상범위보다 높은치를 보였다(Fig. 1).

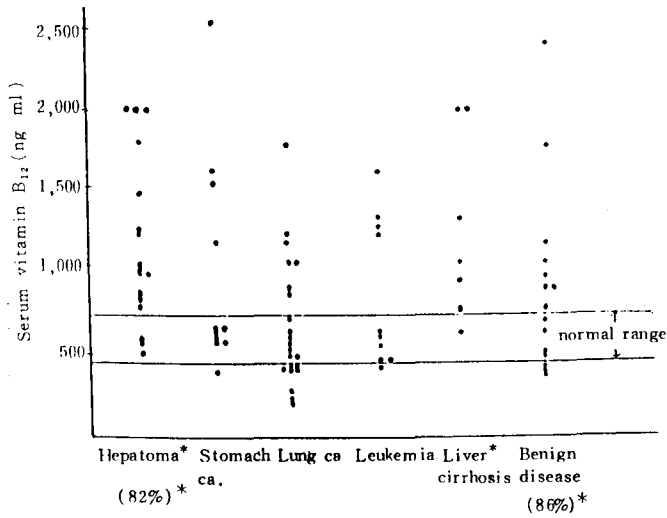


Fig. 1. Serum vitamin B₁₂ levels in various conditions.
 † P value < 0.05 compared between the patients and normal control.
 * % of patients showing higher serum vitamin B₁₂ levels than normal control.

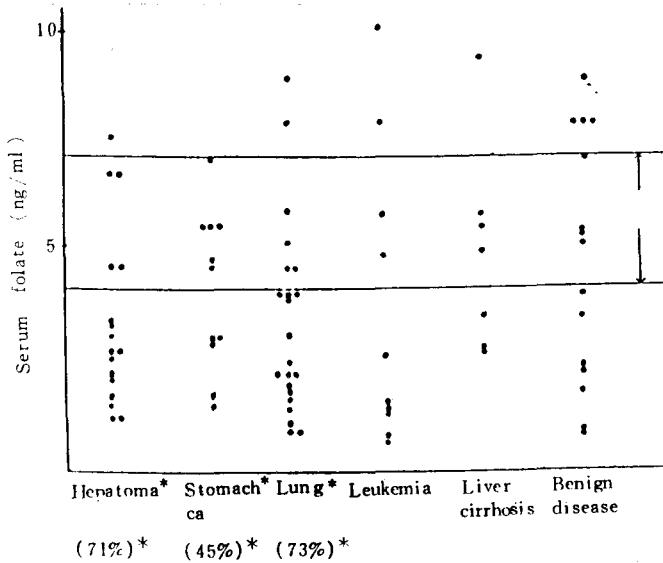


Fig. 2. Serum folate levels in various conditions.
 † P < 0.05 compared between the patients and normal control.
 * % of patients showing lower serum folate levels than normal control.

3. 혈청 엽산치

정상 대조군의 혈청 엽산치는 5.89 ± 1.52 ng/ml였으며 원발성 간암에서 3.31 ± 2.00 ng/ml, 위암에서 4.05 ± 1.8 ng/ml, 폐암에서 3.35 ± 2.17 ng/ml 등으로 전체 각종 악성 종양에서 3.68 ± 2.29 ng/ml로 정상대조

군에 비하여 유의하게 감소하였다. ($P < 0.05$). 그러나 양성 질환에서는 5.24 ± 2.8 ng/ml로 유의한 차이가 없었다(Table 3). 또한 원발성 간암 17예중 12예(71%), 위암 11예중 5예(45%). 폐암 22예중 16예(73%)에서 정상범위보다 낮은 치를 보였다(Fig. 2).

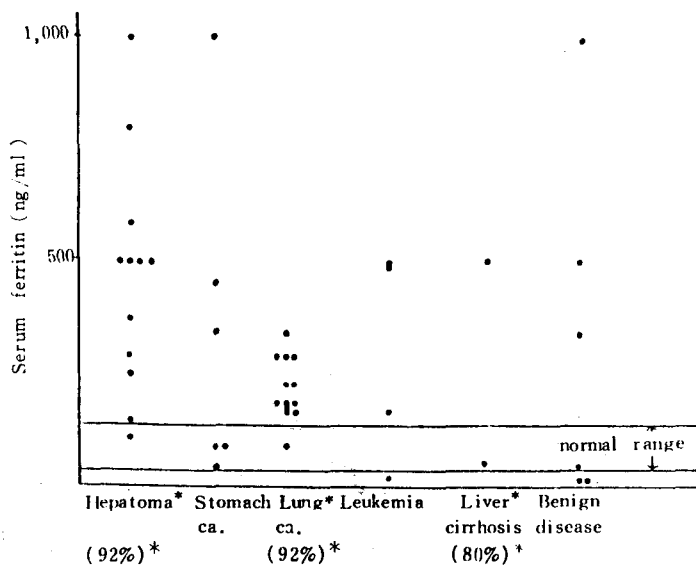


Fig. 3. Serum ferritin levels in various conditions.

† P value < 0.05 compared between the patients and normal control.
 * % of patients showing higher serum ferritin levels than normal control

Table 3. Serum Folate Levels in Various Conditions

Each group	No. of case	Folate (ng/ml)	
		Range	Mean ± SD
Normal control	10	3.1- 7.2	5.59 ± 1.52
Malignant disease	70	0.9- 9.4	*3.68 ± 2.29
Hepatoma	17	1.2- 6.7	*3.31 ± 2.00
Stomach ca.	11	1.7- 5.5	*4.05 ± 1.81
Lung ca.	22	0.7-88.9	*3.35 ± 2.17
Leukemia	10	0.8-10.1	3.67 3.32
(AML, CML)	(4)	(1.5-10.1)	5.50 ± 4.16
Others	10	1.2- 6.9	3.79 ± 2.42
Liver cirrhosis	7	2.6- 9.4	4.90 ± 2.37
Benign diseases	25	0.99-11.5	5.24 ± 2.82

* P value < 0.05 compared between the patients and normal control

4. 혈청 ferritin치

정상 대조군의 혈청 ferritin치는 89.22±49.78 ng/ml 였으며 원발성 간암에서 463.75±257.00 ng/ml, 폐암에서 221.15±66.65 ng/ml로 정상 대조군에 비하여 유의하게 증가 되었으나 (P < 0.05) 양성질환에서는 133.33±179.47 ng/ml로 유의한 차이가 없었다(Table

4). 또한 원발성 간암 22예 중 11예(92%), 폐암 13예 중 12예(93%)에서, 간경화증 5예중 4예(80%)에서 정상범 위보다 높은치를 보였다(Fig. 3). 이상의 각종 질환에서 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin치의 의미있는 변화를 요약하면 Table 5와 같다. 간암에서는 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin치 모두 의미있는 변화를 보였고 간경화증에서는 비타민 B₁₂와 ferritin치만이 의미있는 변화를 보였다.

고 안

혈청 비타민 B₁₂는 transcobalamin(TC)과 결합상태에서 존재한다. TC는 비타민 B₁₂와 결합하는 단백질로 3가지의 종류가 있다¹⁻³⁾. TCI는 분화중인 미성숙 과립 백혈구에 의해서 합성분비되고^{4,5)}, TCII는 간에서 합성 분비된다⁶⁾. 혈청 비타민 B₁₂의 85%가 TCI 과 결합되어있고 나머지 15%가 TCII와 결합하여 존재한다¹⁾. 이들의 생리학적 기능을 아직 확실히 밝혀지지 않은 상태이나 TCI는 주로 혈중에서 비타민 B₁₂의 수송, 저장하는 역할을 하고 TCII는 세포밖의 비타민 B₁₂를 세포 안으로 운반하는 기능을 갖고 있다²⁾. 만성 골수성 백혈병⁷⁻⁹⁾ 진성혈구 과다증¹⁰⁾ 및 백혈병양 반응¹¹⁾ 등에서 과

Table 4. Serum Ferritin Levels in various Conditions

Each group	No. of case	Ferritin (ng/ml)	
		Range	Mean ± S.D.
Normal control	10	16 - 200	89.22 ± 49.78
Malignant disease	45	9.0 - 1,000	*308.93 ± 246.96
Hepatoma	12	150 - 1,000	*463.75 ± 257.00
Stomach ca.	6	40 - 1,000	268.17 ± 375.41
Lung ca.	13	185 - 340	*221.15 ± 66.65
Leukemia	4	9.0 - 500	*332.50 ± 187.68
Others	10	9.0 - 500	129.20 ± 208.44
Liver cirrhosis	5	18 - 500	*320.00 ± 239.17
Benign diseases	6	13 - 1,000	133.33 ± 179.47

* P value < 0.05 compared between the patients and normal control

Table 5. The Difference of the Serum Vitamin B₁₂, Folate and Ferritin Levels between the Patients with Various Conditions and Normal Control Subjects

Each group	Vitamin B ₁₂ ↑	Folate ↓	Ferritin ↑
Hepatoma	+	+	+
Stomach ca.	-	+	-
Lung ca.	-	+	+
Leukemia	-	-	+
Liver cirrhosis	+	-	+
Benign diseases	-	-	-

+ Significant difference
- No significant difference

림 백혈구 수가 증가하고 따라서 TC의 생성이 증가되어 혈청 비타민 B₁₂가 증가하는 것으로 알려져 왔다. 급성 백혈병에서 비타민 B₁₂ 즉 TC이 증가하지 않는 것은 분화중인 미성숙 과립 백혈구가 많지 않기 때문이다. 따라서 급성 백혈병에서도 promyelocytic leukemia는 혈청 비타민 B₁₂치의 증가가 관찰된다^{4,7,9}. 같은 이유로 백혈병양 반응에서도 과립백혈구 수가 많을 수록 또한, 좌측 편향이 심할수록 혈청 비타민 B₁₂치가 많이 증가한다¹². 악성 종양에서도 혈청 비타민 B₁₂치의 증가를 관찰하는데 이는 종양에 의하여 이차적으로 백혈구 수가 증가하기 때문인 것으로 생각하였다¹³. 그런데 1973년 Waxman 등¹⁴이 원발성 간암 환자에서 과립 백혈구 수와는 관계없이 혈청 비타민 B₁₂치가 증가 한다고 보고 하였다¹⁵. 이의 기전은 간암세포가 TCI를 합성 분비하기 때문인 것으로 설명하고 있다. 간암 이외의 간질환에서

도 혈청 비타민 B₁₂가 증가할 수 있는데 이는 간세포가 파괴 되면서 간세포에 저장 되어있던 비타민 B₁₂가 혈중으로 유리되기 때문인 것으로 설명하고 있다¹⁶. 본 연구 결과 각종 악성종양에서 혈청 비타민 B₁₂치(930.53 ± 623.70 pg/ml)를 측정하여 본 결과 정상대조군(588.80 ± 131.58 pg/ml) 혹은 양성질환(753.75 ± 468.00 pg/ml)에서 보다 증가 하였고 특히 만성 골수성 백혈병(1152.50 ± 486.85 pg/ml), 간암(1155.88 ± 515.61), 간경화증(1224.20 ± 571.92) 환자에서 유의한 증가를 보였다. 이러한 결과는 만성 골수성 백혈병 및 원발성 간암의 진단에 비타민 B₁₂를 암표지자로서 이용할 수 있는 가능성을 시사한다. 간암의 경우에는 간경화증과 감별에는 한계점이 있으므로 엄밀한 의미의 암표지자로서 쓸 수는 없겠고 이미 진단된 간암의 경우 그 치료 효과의 평가에 유용 하리라고 사료된다. 또한 각종 악성 종양에서 비타민 B₁₂와 더불어 TC을 같이 측정하면 이들 전환 각각에서 혈청 비타민 B₁₂치 증가 이유를 보다 상세히 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

엽산은 비타민 B 복합체 중의 하나로서 아미노산, purine, pyrimidne의 합성에 관여한다. 혈청 엽산의 감소는 섭취부족, 흡수장애, 임신, 만성 간질환, 어떤 종류의 항암제 및 항경련제 복용 그리고 백혈병, 악성임파종 등의 악성종양에서 관찰된다¹⁷⁻²⁰. 만성 간질환에서 혈청 엽산이 감소하는 이유는 간장의 엽산 저장이 감소하기 때문이다. Magrus 등¹⁹은 원발성 간암 및 전이성 간암에서 혈청엽산치가 오히려 증가 한다고 보고 하였는데 이는 간세포가 파괴 됨에 따라 간세포에 저장되어 있던 엽산이 혈중으로 유리되어 나타나는 것으로 설명하고

있다. 악성종양에서 혈청 엽산치가 감소하는 기전은 첫째, 암세포가 정상 세포보다 더 많은 양의 엽산을 필요로 하기 때문이고^{21,22)}, 그 외에 종양자체 및 항암제의 투여로 유발된 식욕감퇴 등이 요인으로 작용할 수 있다. 그러나 악성종양에서 섭취된 엽산의 흡수장애는 없다고 한다²²⁾. 본 연구의 결과로 악성종양 환자에서의 혈청 엽산치 (3.31 ± 2.00 ng/ml)는 정상대조군 (5.59 ± 1.52 ng/ml) 및 양성질환 (5.24 ± 2.92 ng/ml)에 비하여 유의하게 감소되었다. 원발성 간암 환자에서도 (3.31 ± 2.00 ng/ml)로 Magrus¹⁹⁾의 보고와는 달리 정상대조군에 비하여 감소하였다. 각종 악성종양에서 혈청 엽산치의 감소는 잘 알려진 사실이나 암 이외의 여러가지 요인에 의해 영향을 받고 종양의 종류에 따른 특이성이 없으며 종양의 진행정도에도 아무런 상관 관계가 없기 때문에²³⁾ 혈청 엽산치는 악성종양의 진단 및 예후 판정의 표지자로서의 이용가치는 없다고 생각된다. ferritin은 철의 저장과 대사에 중요한 기능을 갖는 isometric protein으로 1937년 Laufberger에 의하여 말의 비장 및 간에서 처음으로 추출된 이래 1972년 Addison²⁴⁾에 의해 혈청중의 저장 철의 농도에 비례하여 존재한다는 것이 발견되었으며 간, 비장 골수 등 세망내피계에 다량 존재하고 신장, 심장, 췌장, 소장 등에도 소량 존재하는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 인체에는 적어도 12가지의 서로 다른 iso-ferritin이 장기별로 존재하고 있는 데²⁶⁾ 이들 iso-ferritin의 차이는 ferritin을 구성하고 있는 subunit에 의하여 결정된다. 최근에는 각종 악성종양에서 iso-ferritin이 생성된다는 것을 알게 되었다. 즉 원발성 간암에서 발견되는 ferritin은 그 특성이 비슷하여 carcino-fetal iso-ferritin이라고 명명하였다^{27,28)} 체내의 대부분 ferritin은 세포내에 존재하며 혈청에는 소량만이 존재하고 여러 병적 상태에서 ferritin치가 증가하게 된다. 혈청중의 철과잉 상태²⁹⁾, 염증성 질환³⁰⁾, 급만성 간질환^{31,32)} 및 악성종양³³⁻³⁷⁾에서 혈청 ferritin치의 증가가 관찰된다. 급만성 간질환에서 혈청 ferritin치가 증가하는 이유는 확실치 않으나 간세포에서 ferritin이 혈중으로 유리되고 간세포에 의한 ferritin의 제거가 감소되기 때문인 것으로 설명한다^{38,39)}. 각종 악성종양에서 혈청 ferritin치가 증가하는 기전으로는 첫째, 세망계 세포에서 적혈구로 철의 유리를 억제함으로써 철의 침착이 증가하기 때문이다(즉, reticuloendothelial block) 둘째, 암세포로부터 ferritin의 합성이 증가되고, 셋째, 손상된 세포에서 ferritin이 유리되고 네

째, 간기능의 저하로 인하여 간세포에서 ferritin의 제거가 감소되기 때문인 것으로 설명하고 있다^{21,40-42)}. 본 연구결과 각종 악성종양에서 혈청 ferritin치 (308.93 ± 246.96 ng/ml)는 정상 대조군 (89.22 ± 49.78 ng/ml) 및 양성질환 (133.33 ± 179.47 ng/ml)에 비하여 유의하게 증가되었다. 따라서 혈청 ferritin치는 악성종양의 진단 시 암표지자로서 이용할 수 있겠고 이들 질환의 치료 효과판정 및 예후 결정에도 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 각종 악성종양 환자에서의 빈혈을 진단 평가함에 있어서 이들 소견이 정상인에 비해서 차이가 있음을 염두에 두어야 할 것이다.

결 론

각종 악성종양 환자에서 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin의 임상적 의의를 알아보기 위하여 정상대조군 10예, 양성질환 25예, 간경화증 7예, 각종 악성종양 70예를 대상으로 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상대조군은 혈청 비타민 B₁₂, 엽산 및 ferritin치는 각각 5.88 ± 131.58 pg/ml, 5.59 ± 1.52 ng/ml, 89.22 ± 42.38 ng/ml이었다.

2) 정상대조군과 양성질환에서 이들 값은 유의한 차이가 없었다.

3) 간경화증에서 혈청 비타민 B₁₂와 ferritin치는 정상대조군에 비하여 유의하게 증가하였고 혈청 엽산치는 감소하였다.

4) 악성종양에서 혈청 비타민 B₁₂와 ferritin치는 정상대조군에 비하여 유의하게 증가되었고 혈청 엽산치는 유의하게 감소하였다.

이상의 결과로 혈청 비타민 B₁₂와 ferritin은 악성종양 특히 간암 진단의 표지자로서 의의가 있다고 사료되며 각종 악성종양 환자에서 빈혈의 평가에 있어 이들의 혈청치가 정상인에 비하여 편위되어 있음을 고려하여야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Hall CA, Finkler AE: Measurement of the amount of individual vitamin B₁₂ binding proteins in plasma. *Blood* 27:611, 1966

- 2) Hall CA, Finkler AE: *The dynamics of transcobalamin II. A vitamin B₁₂ binding substance in plasma. J Lab Clin Med* 65: 495, 1965
- 3) Bloomfield JF, Scott JM: *Identification of a new vitamin B₁₂ binder (transcobalamin III) in normal human plasma. Br J Haematol* 26:557, 1974
- 4) Rachmilewitz B, Rachmilewitz M, Gross J: *A vitamin B₁₂ binder with transcobalamin I characteristics synthesized and released by human granulocyte in vitro. Br J Haematol* 26:557, 1974
- 5) Scott JM, Bloomfield JF, Strebins R, Herbert V: *Studies on derivation of transcobalamin III from granulocyte. J Clin Invest* 53:228, 1974
- 6) Cooksley WOE, England JM, Louis L, Down C, Tavill As: *Hepatic vitamin B₁₂ release and transcobalamin II synthesis in the rat. Clin Sci Molec Med* 47:531, 1974
- 7) Rachmilewitz B, Rachmilewitz M, Mosakowitz B, Gross J: *Serum transcobalamin in myeloid leukemia. J Lab Clin Med* 78:275, 1971
- 8) Rosner F, Schreiber ZA: *Serum vitamin B₁₂ and B₁₂ binding capacity in chronic myelogenous leukemia and other disorders. Am J Med Sci* 263:473, 1972
- 9) Rachmilewitz D, Rachmilewitz AE, Polliack A, Hershko C: *Acute promyeloblastic leukemia, A report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B₁₂ determination. Br J Haematol* 22:87, 1972
- 10) Hall CA and Finkler AE: *Vitamin B₁₂ binding protein in polycythemia vera plasma. J Lab Clin Med* 76:60, 1969
- 11) Hall CA, Wanko M: *Increased transcobalamin I in a leukemoid reaction, J Lab Clin Med* 78:298, 1971
- 12) Gilbert HS, Krauss S, Pasternak B: *Serum vitamin B₁₂ content and unsaturated vitamin B₁₂ binding capacity in myeloproliferative diseases, Ann Intern Med* 71:719, 1969
- 13) Meyer LM, Bertcher RW, Cronkite EP, et al: *⁶⁰Co vitamin B₁₂ binding capacity of serum in persons with hematologic disorders, various medical diseases and neoplasm. Acta Med Scand* 169:557, 1961
- 14) Waxman S, Gilbert HS: *A tumor-related vitamin B₁₂ binding protein in adolescent hepatoma. N Engl J Med* 289:1,053, 1973
- 15) Nexø E, Liesen H, Nørredam K, Schwartz M: *A rare case of megaloblastic anemia caused by disturbance in the plasma cobalamin binding protein in a patient with hepatocellular carcinoma. Scand J Haematol* 14:320, 1975
- 16) Rachmilewitz M, Moshkowitz B, Rachmilewitz B, et al: *Serum vitamin B₁₂ binding proteins in viral hepatitis. Eur J Clin Invest* 2:239, 1972
- 17) Roma Rao PB, Lagerlof B, Einnom J, Reizenstein PG: *Folic acid activity in leukemia and cancer. Cancer Res* 23:221, 1965
- 18) Gerdwood RH: *The role of folic acid in blood disorders, Br Med Bull* 15:14, 1959
- 19) Magrus EM: *Folate activity in serum and red cells of patients with cancer, Cancer Res* 27:490, 1967
- 20) Heilman S, Ianotti AT, Bertino JR: *Determinations of the levels of serum folate in patients with carcinoma of the head and neck treated with methotrexate, Cancer Res* 24:105, 1964
- 21) Saleh AM, Pheasant AE, Blair JA: *Folate catabolism in tumor-bearing rats and rats treated with methotrexate. Br J Cancer* 44:700, 1981
- 22) Saleh AM, Pheasant AE, Blair JA, Allan RN, Walters J: *Folate metabolism in man: The effect of malignant disease. Br J Cancer* 46:346, 1982
- 23) Gerald HC, et al: *Serum folate and vitamin B₁₂ levels in patient with small cell lung cancer. Cancer* 53: 306, 1984
- 24) Addison GM, Besmish MR, Hales CN: *An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and iron overload. J Clin Pathol* 25: 326, 1972
- 25) Halliday JW: *Metals and the liver, New York, Marcel Dekker.* 53, 1978
- 26) Powell L, Alpert E, Osselbacher KJ, Drysdale JW: *Human iso ferritin: Organ specific iron and apo ferritin distribution. Br J Hematol* 30:47, 1975
- 27) Alpert E, Isselbaejer KJ, Drysdale JW: *Carcinofetal human liver ferritins., Nature* 242:194, 1973
- 28) Drysdale JW, Alpert E: *Carcinofetal human iso ferritins, Ann NY Acad Sci* 259:427, 1975
- 29) 윤상룡, 고석만, 유계상, 한봉현, 노홍규: 각종 혈액 질환에서 혈청 ferritin치, 대한내과학회잡지 24:804, 1981
- 30) Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: *A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stored. N Engl J Med* 290:1,213, 1974
- 31) 임규방, 윤상룡, 김승태, 김영건, 노홍규: 각종 간 질환에서의 혈청 ferritin치, 대한내과학회잡지 24:192, 1981
- 32) 김현숙, 이정화, 배윤숙, 문일환, 박이갑: 각종 간 질환에서의 혈청 ferritin치에 관한 연구. 대한내과학회

- 잡지 28:515, 1985
- 33) 김삼용 : 각종 중앙환자에서의 혈청 ferritin에 관한 연구. 충남의대 잡지 8권 2호 : 276, 1981
- 34) Elin RJ, Wolff SM, Finch CA: *Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. Blood* 49:147, 1977
- 35) Jones PAE, Miller FM, Worwood M, Jacobs A: *Ferritinemia in leukemia and Hodgkin's disease. Br J Cancer* 27:212, 1973
- 36) Jacobs A, Jones B, ricketts C, Bulbrook RD, Wang Dy: *Serum ferritin concentration in early breast cancer. Br J Cancer* 34:286, 1976
- 37) 유종선, 강형구, 장상건, 조남중, 윤종만 : 각종 악성 중앙에서 혈청 ferritin에 관한 연구. 대한내과학회잡지 25:707, 1982
- 38) Millman N, Gradual N: *Serum ferritin in acute viral hepatitis. Scand H Gastroenterology* 19:38, 1984
- 39) Chapman RWG, Gormen A, Laulich M, Hussain MA, Sherlock S, Hoffbrand AV: *Binding of serum ferritin to concanavalin A in patients with iron overload and with chronic liver disease. J Clin Pathol* 35:481, 1982
- 40) Worwood M, Summers M, Miller F, Jacobs A: *Ferritin in blood cells from normal subjects and patients with leukemia. Br J Haematol* 28:27, 1974
- 41) Cragg SJ, Jacobs A, Parry DH, Wagstaff M, Worwood M: *Isoferritins in acute leukemia. Br J Cancer* 35:635, 1977
- 42) Priete J, Barry M, Sherlock S: *Serum ferritin in patients with acute and chronic liver disease. Gastroenterology* 68:525, 1976