

白血球 Alkaline phosphatase 에 관한 研究

第1報 正常韓國人 및 一般患者에서의 LAP Score Studies on Leukocyte alkaline phosphatase

서울대학교 醫科大學 產婦人科 및 臨床檢査科

尹 惠 淑 · 金 相 仁

序 論

白血球의 數的 내지 形態學的 變動을 초래하는 경우를 보면 대체로 두 가지로 大別할 수 있다. 即 各種 感染等 임상적으로 양성인 狀態와 慢性骨髓性白血病, 淋巴瘤, 轉移性癌等 임상적으로 惡性疾患群이 있다.

이러한 경우에 臨床症狀이나 一般血液檢査 또는 骨髓檢査만으로는 鑑別 診斷이 어려운 때가 있다. 이런 경우 中性白血球內 Alkaline phosphatase 活性을 측정함으로써 比較的 쉽게 鑑別診斷이 가능함으로 근래에 와서 임상적으로 널리 이용되고 있다.

白血球內 Alkaline phosphatase 를 측정하는 方法을 크게 두 가지로 나누어 보면 生化學的인 方法과 細胞化學的인 方法이 있는데 前者는 定量的인 方法이긴 하나 白血球를 따로 分離하여 용해(lysis)시켜야 하는 고로 方法이 복잡하고 많은 時間을 必要로 하므로 近來에 와서는 거의 사용되지 않으며, 後者는 간단한 染色法으로 쉽게 효소 작용을 추측하는 半定量的인 方法이므로 널리 이용되고 있다

1939年 Gomori 가 조직절편에서 phosphatase 를 검색해 내는 方法을 고안한 이래 많은 학자들이 새로운 方法으로 改進黨을 했다. 특히 1944年 Menten 이 Azo 色素結合法을 개발하였고 그후 Kaplow (1955, 1963) Burstone (1958), Monis & Rutenburg, Ackerman, Pearse 등이 Azo 色素結合法을 더욱 改進黨하였으며 1963年 Kaplow 에 의해 現在 널리 通用되고 있는 Naphthol AS-BI Phosphate 와 Fast Red Violet LB 를 사용하는 方法으로 개발되었다.

저자들은 Cartwright 氏法에 依한 細胞化學的인 方法으로 韓國人의 正常 白血球 Alkaline phosphatase 活性 (이후부터 LAP 로 略稱)을 報告한 바 있으며 여기에는 各種 感染症과 종양 患者等 600餘例에 對한 LAP 를 檢査하였으므로 이에 報告하는 바이다.

檢査對象 및 方法

1. 檢査對象

正常對照群은 醫師, 檢査室技士 및 身體檢査員 받고 本院外來에 來院한 20歲以上 30歲未滿의 男女 各各 100名을 對象으로 하였으며 피검자는 理學的 所見이나 末梢血液所見, 尿檢査, X線胸部攝影上 異常이 없음을 확인하였다.

疾患群은 서울大學病院에 入院한 患者 600餘名에 對해 入院할 당시에 LAP 檢査를 施行하고 退院當時의 主診斷을 基準으로 하여 感染疾患(98例), 腫瘍疾患(72例), 血液學的疾患(42例), 기타 疾病群(67例) 등으로 淸사선택하여 綜合檢討하였다.

2. 檢査方法

染色方法: 다음과 같이 Kaplow 氏의 Azo 色素結合法을 따르되 結果의 變動이 없는 한도내에서 약간의 變法을 썼다.

- ① 모세혈이나 정맥혈로서 즉시 얇은 도말표본을 만든다.
- ② Buffered acetone 으로 실온에서 15초동안 고정한다.
- ③ 30초내지 60초 동안 흐르는 물로 씻은 후 건조시킨다.
- ④ 신선하게 제조된 incubation 혼합액을 도말위에 덮히도록 부어서 10분동안 실온에 둔다. 이 때는 일광을 피하도록 한다.
- ⑤ 물로 30초내지 60초 동안 씻는다.
- ⑥ Mayer's Hematoxylin 으로 5분 내지 8분간 後染色을 한다.
- ⑦ 물로 1분 내지 2분간 씻은 후 도말을 건조시킨 후 檢鏡하여 LAP 算定을 한다.

試藥

- ① Sodium citrate solution(0.03M)

Sodium citrate. 2H₂O 4.41·gm 을 500ml 증류수에 용해시킨다.

② Citrate acid solution(0.03M)

Citric acid·H₂O 3.15gm 을 500ml 증류수에 용해시킨다.

③ Buffered acetone fixative(pH 4.2-4.5)

sodium citrate solution(0.03M) 32ml
citric acid solution(0.03M) 168ml
absolute acetone 300ml

Citrate acetone 에 acetone 을 가할 때는 진탕하면서 서서히 가해야 한다. citrate buffer-acetone 용액은 실온에서 3-6주간 사용할 수 있다.

④ Propanediol stock solution(0.2M)

2, amino-2, methyl-1, 3 propanediol* 21gm 을 100ml 증류수에 용해시켜 냉장고에 보관한다.

⑤ Propanediol buffer (0.05M, pH 9.5-9.7)

Propanediol stock solution(0.2M) 250ml 과 HCl(0.1N) 50ml 을 1000ml 증류수에 희석하여 냉장고에 보관해 두었다가 사용시는 실온이 되도록 따뜻하게 한다.

⑥ Incubation mixture

깨끗하고 건조된 125ml Erlenmyer flask 에 Naphthol AS-BI phosphate** 5mg 를 넣고 dimethylformamide 0.2~0.3ml 로 용해시킨다.

Propanediol buffer(pH 9.5~9.7) 60ml 를 가한 후 Fast Red Violet salt LB*** 40mg 을 첨가하여 여러 번 진탕하여 혼합시킨 후 여과한다. 이 용액은 매번 신선하게 만들어야 하며 만든 후 30분이내에 사용해야 한다. 용액을 만들 때나 도말표본을 incubate 시킬 때에는 절대로 일광에 노출 시켜서는 아니된다. naphthol AS-BI phosphate 나 diazonium salt 는 저울에 정확히 달 필요는 없다.

⑦ Mayer's Hematoxylin stain

물 500ml 에 Hematoxylin(color index No. 75290) 1gm 을 탄 후 약간 가열하여 Hematoxylin 을 녹인 후 나머지 물 500ml 를 다시 첨가한다. sodium iodate 0.2gm 과 ammonium potassium sulfate(12H₂O) 50gm 을 첨가한 후 잘 혼든 다음 여과하여 갈색병에 담아 실온에 저장한다.

* 2, amino-2, methyl-1, 3 propanediol: Eastman Kodak Co., Rochester, New York(No. P-4792)

**Sodium salt of naphthal AS-BI phosphate: Sigma chemical Co., St. Louis Mo., or Nutritional Biochemical Co., Cleveland, Ohio.

***Fast Red Violet salt LB: Sigma chemical Co.

LAP score 算定 :

LAP 양성세포는 細胞質內에 붉은 과립이 있으며 색깔은 엷은 분홍내지 짙은 빨강을 나타내며 과립크기도 아주 작은 것부터 시작하여 매우 큰 과립, 또는 막대 모양을 나타낸다. 핵은 靑色을 정하며 과립과 좋은 대조를 이룬다.

Alkaline phosphatase 活性은 後骨髓性中性球과 성숙한 中性球에서만 存在하며 다른 호산구나 호염구에는 전혀 없었다. 호산구는 도말표본에서 구별이 용이하나 호염구는 그 과립이 水溶性인고로 染色과정에서 과립이 녹아버려 alkaline phosphatase 음성細胞와 鑑別하지 못한다. LAP score 算定은 100개의 白血球를 헤아리되 염색정도에 따라 0~4로 grade 를 나누어 다음과 같이 score 를 계산한다. (grade 1 세포수×1)+(grade 2 세포수×2)+(grade 3 세포수×3)+(grade 4 세포수×4)로 한다.

각세포의 grade 를 정하는 기준은 다음과 같다.

0: 細胞質內 붉은 과립이 전혀 보이지 않을 때

1+: 희미하게 染色된 분홍색 과립이 보이되 광범하지 않을 때

2+: 중등도로 광범 위한 과립이 細胞質內에 있을 때

3+: 강하게 염색된 과립이 상당량 세포질내에 있을 때

4+: 매우 강하게 염색된 붉은 과립이 핵위를 덮을 정도로 많은 量이 있을 때

이 Scoring 은 관찰하는 사람에 따라 주관이 가미되어 약간의 차이를 가져오는고로 되도록이면 검사실기사를 고정하여 계속하여 算定하게 하는 것이 필요하다.

檢索 結果

正常對照 200例에 對한 LAP score 는 Table I 과 같다. 즉, 正常對照群에서 LAP score 는 男子에서는 64±36.2이며 女子에서는 81±53.9로서 女子에서 平均치도 훨씬 높고 정상범위도 넓었다.

또한 모든 이학적소견이나 임상병리검사상으로는 정상인면서 LAP score 는 한때 정상이하를 나타내는 사람도 상당수 있었다.

Table 1. LAP scores in normal adults.

Group	No.	Mean	Range	2 SD.
Male	100	64	30-96	36.2
Female	100	81	23-158	53.9
Mean	200	73	23-158	45.1

疾患群은 서울大學病院에 入院한 患者 600餘例 中 확실한 診斷이 내려지지 않았거나 합병증이 있는 疾患群을

제외한 318例를 檢索하였다.

感染疾患의 LAP score (Table 2)는 慢性骨髓炎을 제외하고는 全例에서 평균 score가 正常人보다 높았으며 특히 細菌性腦膜炎, 腹膜炎, 肺炎, 敗血症, 膿胸症, 腎盂腎炎 등이 높았고 慢性骨髓炎에서는 거의 正常値를 나타내었고 蟲垂炎, 腸티프스, 肺膿瘍 등에서는 비교적 높은 평균치를 보이나 LAP score의 범위가 넓었으며 結核에서는 정상인의 평균치보다 약간 높아서 평균이 98이었다.

Table 2. LAP scores in infectious diseases.

Diagnosis	case No.	Mean score	Range
Bacterial meningitis	3	269	165-360
Panperitonitis	6	254	136-300
Pneumonia	2	248	183-313
Empyema	7	213	119-380
Septicemia	2	207	198-217
Pyelonephritis	7	205	100-338
Acute appendicitis	14	180	86-320
Typhoid fever	12	144	71-244
Acute cholecystitis	12	134	81-221
Lung abscess	5	128	65-232
Tuberculosis	25	98	30-211
Osteomyelitis, chronic	4	73	49-95

血液疾患과 淋巴系腫瘍群(Table 3)에서 LAP score는 慢性骨髓性白血病에서 현저히 낮아서 11例 모두 17以下이고 평균은 9이었으며, 急性骨髓性白血病 3例도 현저히 낮아 평균 34이었다. Infectious Mononucleosis와 Idiopathic thrombocytopenic purpura에서도 낮은 LAP

Table 3. LAP scores in blood dyscrasia & malignancies of lymphoid system.

Diagnosis	Case No.	Mean score	Range
Chronic myeloid leukemia	11	9	0-17
Acute myeloid leukemia	3	34	22-48
I. T. P.	4	36	15-61
Infectious mononucleosis	1	72	
Aplastic anemia	4	118	75-211
Hodgkin's disease	1	136	
Histiocytosis X.	1	147	
Malignant lymphoma	10	164	16-306
Di Guglielmo syndrome	1	168	
Polycythemia vera	1	185	
Acute lymphoid leukemia	3	209	158-260
Chronic lymphoid leukemia	2	253	139-366

score를 나타내었다. 그러나 淋巴性白血病, 赤血球增多症, Di Guglielmo syndrome, 淋巴腫, 再生不良性貧血 등에서는 비교적 정상평균치보다 높았다. 특히 惡性淋巴腫 10例는 평균치 (164)는 높았으나 症例間의 score 범위는 몹시 광범위했다.

各種 惡性腫瘍(Table 4)에 對한 LAP score는 대부분이 正常値보다 약간 높았고 胃, 肺, 肝, 子宮頸部の 惡性腫瘍例들 중에는 相當히 높은 score를 보이는 例도 있었으나 그 범위도 비교적 넓었다. 胃腸管系腫瘍中에는 大腸癌이 가장 높고 (137), 肝癌, 肺癌은 거의 정상범위에 속하였으나 女性生殖系腫瘍中 子宮頸部癌은 choriocarcinoma 보다 훨씬 높았다.

Table 4. LAP scores in malignancies.

Diagnosis	Case No.	Mean score	Range
Choriocarcinoma	4	67	20-96
Lung	10	93	46-205
Uterine cervix	18	95	40-192
Rectum	4	98	32-168
Liver	10	99	36-199
Stomach	17	104	30-240
Thyroid gland	3	114	71-177
Colon	6	137	76-182

肝疾患(Table 5)에서는 細菌性肝膿瘍과 一部 肝硬變 症例에서는 대부분이 거의 정상범위이거나 약간 높았으며 혈청內 Alkaline phosphatase 値의 상승과는 상관관계가 전혀 없었다. 細菌性肝膿瘍과 阿米巴肝膿瘍과는 현저한 차이를 나타내어 前者는 정상평균치보다 훨씬 높았으나 (193) 後者는 정상보다 낮은 score (39)를 보여준다.

Table 5. LAP scores in liver diseases.

Diagnosis	Case No.	Mean score	Range
Chronic active hepatitis	9	94	42-135
Hepatoma	10	99	58-123
Liver cirrhosis	8	103	22-258
Liver abscess, pyogenic	4	193	88-310
Liver abscess, amebic	2	39	33-55
Clonorchis sinensis	4	121	48-180

기타 질환군에서의 LAP score (Table 6)는 위장관계 출혈과 嘔양에서 各各 289, 162로서 높은 score를 나타내었으며 腸패색에서는 정상평균치보다 약간 높았고 일산화탄소중독에서는 정상평균치보다는 높으나 그 범위

Table 6. LAP scores in Miscellaneous.

Diagnosis	Case No.	Mean score	Range
Gastrointestinal bleeding	8	289	85—365
Gastric ulcer	12	162	33—230
Fracture	9	127	56—204
CO poisoning	8	124	11—198
Bronchial asthma	6	107	60—140
Intestinal obstruction	5	101	40—149
Myocardial infarction	3	91	42—128
C. V. A.	7	73	35—187
Rheumatoid arthritis	9	62	24—101

가 대단히 넓었다.

류마치스성 관절염 10례는 모두가 정상범위였으며 腦卒中, 心硬塞症도 정상에 가까운 비교적 낮은 score 를 보였다.

Table 7. Diseases showing high LAP scores (over 200)

Diagnosis	Mean score	Range
Gastrointestinal bleeding	289	85—365
Bacterial meningitis	269	165—360
Panperitonitis	254	136—300
Pneumonia	253	183—313
Lymphoid leukemia	231	139—366
Empyema	213	119—380
Septicemia	207	198—216
Pyelonephritis	205	100—338

Table 8. Diseases showing low LAP scores (below 70)

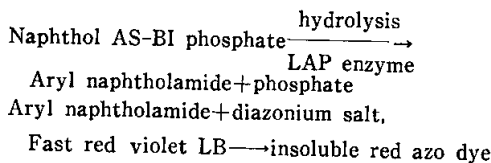
Diagnosis	Mean score	Range
Chonic myeloid leukemia	9	0—17
Acuce myeloid leukemia	34	22—48
Idiopathic thrombocytopenic purpura	36	15—61
Liver abscess, amebic	39	22—55
Rheumatoid arthritis	62	24—101

LAP score 의 평균치가 200 以上인 疾病들을 종합하면 Table 7과 같으며 肺膿瘍, 腹膜炎, 細菌性腦膜炎, 腎우腎炎, 敗血症, 肺炎, 淋巴性白血病, 胃장관出血, 등이었으며, LAP score 의 평균치가 62以下인 疾患은 慢性骨髓性白血病, 急性骨髓性白血病, 特發性血小板減少性자반증(ITP), 아메바性 肝膿瘍, 류마치스성관절염, 등이었다.

考 察

1939年 Gomori 가 조직內 phosphatase 活性도를 측정하려고 시도한 이래, 여러 學者들이 방법을 개선해 가면서 人體內 LAP 를 定量的으로 측정하여 疾病과의 상관관계를 추구하고 노력해왔었다. 그 후 Peacock 등은 白血球를 용해시켜 生化學的 方法으로 alkaline phosphatase 活性도를 定量하였고 그 후 몇몇 學者들에 의해 生化學的인 方法이 시도되었지만 細胞化學的 染色 方法이 더 간편하고 임상응용이 적합한 것으로 인정되어 近者에는 주로 이 方法이 利用되고 있다. 特別히 Kaplow 氏등에 의해 改良된 LAP 染色法과 Scoring 하는 方法은 아주 우수한 方法으로 널리 利用되고 있다. 즉, Azo-dye 結合法은 Menten (1944)등이 처음 使用하였으며 그 後 Burstone (1958)은 Naphthol phosphate complex (AS-MX, AS-TR, AS-CL & AS-BI phosphate)를 使用하여 實驗한 結果 Naphthol AS-MX phosphate 를 추천하고 diazonium salt, Fast Red Violet LB 를 capture reagent 로 使用하였다. Monis 등 (1959)은 naphthol AS phosphate 를 使用하지 않는 더 간단한 方法을 고안하였으나 널리 利用되지는 못하였다. Pearse (1960)나 Ackerman (1962)은 다시 naphthol AS phosphate 를 使用하여 좋은 成績을 얻기도 하였다. 1963년에 Kaplow 는 naphthol AS-BI phosphate 를 使用하여 좋은 成績을 얻었으며 著者들의 경험으로도 이 方法이 가장 우수하였다.

그 原理는 naphthol AS phosphate 가 LAP 를 加水分解하여 다음과 같은 과정을 거쳐 細胞質內에 不溶性인 붉은 Azo-dye 의 침착을 초래한다.



이 효소는 中性球와 骨髓內의 血管內皮細胞에는 存在 하나 淋巴球, 好酸球, 好鹽球등에는 存在하지 않는다. 때로는 Agranulocytosis 에서 單核球內에도 약간은 存在한다는 최근 보고가 있다. 染色과정중에서 가장 重要

한 것은 Buffer의 pH이며 pH에 따라 染色 정도가 달라지는 것으로 반드시 pH 9.5~10.0이어야 하고 propane-diol buffer를 사용함으로써 Tris Buffer 보다는 더 좋은 染色 표본을 얻는다.

Incubation time은 오래 할수록 좋으나 2시간을 넘지 말아야 하며 온도는 실온이 적당하며 너무 온도가 높아지면 score가 높아진다. 표본을 고정후 건조시키는 기간은 처음엔 효소 活性도가 조금 감소하나 4~6시간쯤에는 오히려 증가하고 24시간 방치하면 거의 $\frac{1}{5}$ 로 감소한다.

LAP 正常値는 方法에 따라 차이가 있다. 즉, Kaplow는 1955년에는 2~76(평균 22), 1963년에는 13~130(mean 61), Mitus (1959)는 16~53 (mean 30), Rutenburg (1965)는 68±14, Robert(1965)는 20~80, O'Kell (1966)은 90±20, Bennet (1968)는 68±14, Cartwright (1968)는 전체 평균이 82(25~139)로서, 男子는 73(22~124), 女子는 91(33~149)로서 各報告者에 따라 상당한 차이가 있으나 女子가 男子에 비해 높고 정상범위도 훨씬 넓다는 것이 일반적으로 인정되어 왔었다.

本檢索에서도 평균 73±45(♂64±36.2, ♀81±53.9)로서 대체로 Cartwright 등의 報告와 유사한 結果를 나타내며 女子에서의 傾向도 유사하다. O'Kell(1966)에 의하면 신생아에서 LAP score가 많이 증가하며 정상범위가 236±36(163~303)이며 임신기간에도 점차 증가하다가 분만때에는 예기나 산모가 모두 높은 수치를 나타내다가 점차 감소한다고 하였다.

stress, 수술조작, ACTH 투여, 뇌하수체 및 부신피질호르몬의 증가등은 LAP 활성도를 높여준다고 하며 (Valentine 1954, Rosner 1965, Goldstein 1965) 正常人 특히 女子에서 LAP 활성도가 월경주기에 따라 다르며 연령에 따라 큰 폭을 가지는 것은 이러한 영향에서 오는 것 같다.

細菌感染이나 Leukemoid reaction이 있는 경우에 LAP 活性도가 높아져 있음은 여러 보고에서 알려져 있으며 本研究에서도 유사한 성적을 나타내고 있다. 感染性疾患中 全體의인 症狀이 重篤할수록 높은 score를 나타낸다. 慢性疾患에서는 일반적으로 그렇게 심한 상을 나타내지 않으나 어떤 特定細菌感染으로 인한 만성 질환에서 LAP score가 더 높아지는지의 興否는 더 광범위하게 검색되어야 할 문제이다. 蟲垂炎, 장티프스, 肺膿瘍, 結核 등에서 症例別로 LAP score의 범위가 넓은데 대한 原因내지 機轉에 關係해서도 追究해 볼 必要가 있다고 생각된다.

임상적으로 LAP 검사가 가장 긴요하게 利用되는 血液疾患에 대해 고찰하면 慢性骨髓性白血病에서 Kaplow氏는 LAP score가 0~13(평균 6.4)로 낮았다고 보고하였으며 다른 학자들도 몹시 낮다거나 거의 "0"에 가깝다고 했으나 (Wachstein & Middleton 1946, Valentine 1951, Wiltshaw 1955, Hayhae & Quaglini 1958) ph¹ 염색체 陽性인 만성골수성백혈병에서는 LAP score가 정상이거나 정상보다 높다는 보고도 있다 (Kemp 1964, Tjio 1966, Krossogin, Mitus & Dameshek 1965) 또한 慢性骨髓性白血病의 이완기(remission)에는 정상으로 되고, 다시 악화되면 낮은 LAP score를 나타낸다고 보고했다(Carbone et al 1963). 그러나 때로는 blast cell crisis가 있을때 ph¹ chromosome이 있는데도 높은 LAP score를 나타내며 (Hammerida 1964, Hayhoe, Quaglini & Doll 1964) steroid 치료로 반응이 있으면 올라가고 반응이 전연 없으면 LAP score에도 반응이 없다고 한다(Valentine 1957, Rosen 1965) 처음 Alter 등 (1962)은 慢性骨髓性白血病에서는 염색체의 長腕의 缺損이 있을때(ph¹ chromosome) LAP score는 낮은 반면 mongolism에서는 21 trisomy 이면서 LAP score는 높은 것을 보아서 21염색체에서 LAP를 조절하리라는 가상을 했으나 Teplitz(1966)는 좀 더 복잡한 수식을 표시하여 설명하려고 했다. 즉 LAP의 structural gene이 21염색체의 말단부위에만 있지는 않다는 결론을 내리고서 두개의 regulator gene과 operator-structural gene complex로서 생각했다.

Normal; 2R₂+2R₁+2O_S → LAP normal

CML c ph¹: 1R₂+2R₁+2O_S → LAP decreased.

R₂: regulator 2 or modifier

R₁: Regulator 1

O_S: operator-structural gene complex

또한 R₂ gene은 21염색체위에 있으나 R₁과 O_S gene은 21염색체에 있는 것이 아니라고 설명했다.

그외에 LAP가 낮은 血液疾病으로는 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (발작성야간혈뇨증) myelofibrosis, infectious mononucleosis, 惡性貧血, 再生不能性貧血, 血小板減少性紫斑症, 急性骨髓性白血病, 後天性溶血性貧血 등을 들고 있으나 (Tanaka et al 1966) 本檢索에서는 再生不能性貧血 4例에서 오히려 높은 (118) 경향을 보였는데 이는 점진 염증현상인지 아니면 본질환때문인지 추구해 보아야겠으며 急性骨髓性白血病에서는 낮은 LAP를 보였다.

LAP가 높은 것으로는 polycythemia vera, Di Guglielmo syndrome, Hodgkin's disease, 急性淋巴性

白血病 등이 있으며 (Bennet et al 1968, Mitus et al 1959, Israëls 1958), 本檢索에서도 높은 LAP를 나타내었다.

Hodgkin's disease 이외의 惡性淋巴腫에서는 LAP 평균치는 높으나 症例別 差가 너무나 심하였다.

저자들의 경우 이들 血液疾患에 있어서 특히 leucomoid reaction 과 慢性骨髓性白血病, 急性淋巴性白血病 과 急性骨髓性白血病, infectious mononucleosis 와 急性淋巴性白血病 또는 淋巴腫을 감별진단하는데 LAP scoring이 흔히 이용되고 있다.

Wintrobe 에 의하면 polycythemia, myelofibrosis, 및 ITP에서 모두 LAP가 증가된다고 하였으나 本檢索의 경우 polycythemia 와 Di Guglielmo에서는 증가하였으나 ITP 4例에서는 오히려 감소하였으며 Tanaka, Valentine 등은 10例중 6例가 감소하고 나머지는 정상범위라고 보고하여 저자들의 자료를 뒷받침해 주었다.

腫瘍患者에 있어서 LAP score는 대개가 정상범위이나 평균 LAP score가 약간의 상승을 보이는 것이 어떤 장기와의 연관에 기인하는 것인지 또는 癌의 轉移程度 혹은 全身의인 영향에 기인하는 것인지는 앞으로 더 症例를 첨가하여 고찰하도록 하겠다.

肝疾患中 아메바성膿瘍에서만 특히 낮은 LAP活性을 나타내는 것은 앞으로 더 추궁하면 감별진단에 많은 도움이 되리라고 짐작되는 바이다.

其他 疾患에서는 대부분이 正常보다는 약간 높은 평균 score를 나타내었으나 위장관의 出血에서는 현저히 높은 LAP score를 나타내며 胃潰瘍, CO中毒, 腦卒中에서는 症例에 따르는 score의 差가 甚하였다. 류마치스성 관절염에서는 정상범위를 넘는 예가 없었다.

以上 考案에서도 言及한 바와 같이 白血球 alkaline phosphatase의 組織化學的 檢索에 關해서는 相當數의 文獻이 있기는 하나 正常値에는 그 方法에 따라 相當한 差異를 보이고 있으며 더우기 各種病的狀態에서는 LAP score에 關한 檢索에 있어서도 患者의 病態生理面, 즉 檢査時期와 疾病경과, 合併症有無, 主診斷과 부수진단, 투약有無, 患者의 年齡 또는 生理的 狀態 등이 엄격히 고려되지 못한 경우가 대부분이며 이러한 面은 앞으로 더 고려되어야 하리라고 믿으며 이 研究에서는 아직 症例數가 不足하였음을 切感하며 특히 進心적으로 가해지는 stress와의 關連성이 추구되어야 하리라 믿으며 앞으로의 研究를 기약하는 바이다.

結 論

정상한국인과 각종질환에서의 백혈구 Alkaline phos-

phatase를 검색한 결과는 다음과 같다.

1. 한국인 정상성인의 LAP score는 남자 64 ± 36.2 (± 2 S. D.)이며 여자 81 ± 53.9 이었다.

2. 세균성감염 질환의 LAP score는 만성골수염을 제외하고 전예에서 높았으며 이는 급성감염질환에서 심하고 만성질환은 정상치보다 약간 높았다.

3. 혈액질환 및 임파계 종양에서는 만성골수성백혈병 (전예가 17이하), 급성골수성백혈병 (평균 34), 전염성 단핵구증, 및 원발성혈소판 감소성자반병 등은 낮았으나 임파성백혈병, 적혈구중다증, DiGuglielmo syndrome, 임파종 및 재생불능성빈혈등에서는 정상평균치보다 높았다.

4. 혈액 및 淋巴系를 제외한 각종 악성종양에서도 LAP score가 약간 증가하였고, 이는 대장, 갑상선 위, 폐, 간에서 좀더 현저하였다.

5. 간질환에서 혈청 Alkaline phosphatase와 LAP score와는 상관 관계가 없었다.

6. 본검색에서 LAP score의 평균이 200이상으로 높았던 예들은 세균성 뇌막염, 범복막염, 위장출혈, 폐렴, 임파성백혈병, 농흉, 패혈증, 신우신염 등이었고 70이하로 낮았던 애들은 만성및급성 골수성백혈병, 특발성혈소판감소성자반증, 아메바성간농양, 류마티스성 관절염등 이었다.

ABSTRACT

Studies on Leukocyte Alkaline Phosphatase

I. LAP Scores of the Normal Koreans and Hospital Patients.

Hae Sook Yoon, M. D., Sang In Kim, M. D.

Department of OB-GYN and Clinical Pathology, College of Medicine, Seoul National University

A study of leukocyte alkaline phosphatase on normal Koreans and hospital patients other than Obstetrics and Gynecology were performed. The results are summarized as follows:

- 1) Scores of neutrophil alkaline phosphatase of normal Korean adults are 64 ± 36.2 (2SD.) in male and 81 ± 53.9 in female.
- 2) The LAP scores in patients of infectious diseases are significantly high except the chronic osteomyelitis, and this is true especially in acute infections.

- 3) The LAP scores in chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, infectious mononucleosis and idiopathic thrombocytopenic purpura were very low while it is high in lymphoid leukemia, polycythemia vera, DiGuglielmo syndrome, lymphoma and aplastic anemia,
- 4) The LAP scores in malignancies other than lympho-reticular and hematopoietic system were slightly higher than normal especially in those malignancies of colon, thyroid, stomach, lung and liver.
- 5) The LAP scores in liver diseases does not disclosed any co-relation with serum alkaline phosphatase.
- 6) Bacterial meningitis, G-I bleeding Panperitonitis, Pneunonia, Lymphoid leukemia, Empyema, Septicemia and Pyelonephritis showed very high LAP scores (mean value over 200) in decreasing order while it showed very low LAP scores (mean value less than 70) in Myeloid leukemia, ITP, amaebic liver abscess and rheumatoid arthritis.

REFERENCES

1. Ackerman, G. A. : *Substituted naphthol AS phosphate derivatives for the localization of leukocyte alkaline phosphatase activity. Lab. Invest.*, 11:563-597, 1962.
2. Alter, A. A., Lee, S. L., Pourfar, M., and Dobkin, G. : *Studies of leukocyte alkaline phosphatase in mongolism: A possible chromosome marker, Blood* 22:165, 1963.
3. Alter, A. A., Lee, S. L., Pourfar, M., Dobkin, G. : *Leukocyte alkaline phosphatase in mongolism: a possible chromosome marker, J. Clin. Invest.* 41:1431, 1962.
4. Beck, W. S., and Valentine, W. N. : *Biochemical studies on leucocytes. II. Phosphatase activity in chronic lymphatic leukemia, acute leukemia and miscellaneous hematologic conditions J. Lab. & Clin. Med.* 38:245, 1951.
5. Beck, W. S., Folette, J. H., Mills, H., and Lawrence, J. S. : *Biochemical studies in chronic myelocytic leukocymia, polycythemia vera and other myeloproliferative disorders. Blood* 7:959, 1953.
6. Beisel, W. R., Benjamin, N., and Austen, K. F. : *Absence of leukocyte alkaline phosphatase activity in hypophosphatasia. Blood* 14:975, 1959.
7. Burstone, M. S. : *Histochemical comparison of naphthol As-phosphates for the demonstration of phosphatases. J. Nat. Cancer Inst.*, 20:601, 1958
8. Burstone, M. S. : *Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasms. New York: Academic Press, Inc., in press.*
9. Burstone, M. S. : *The relationship between fixation and techniques for the histochemical localization of hydrolytic enzymes. J. Histochem.*, 6: 322, 1958.
10. Bennet, J. M., Larry Nathanson & Rutumberg, A. M. : *Significance of Leukocyte Alkaline phosphatases in Hodgkins Disease, Arch. Int. Med.* 12:340, 1968.
11. Cartwright, G. E. : *Diagnostic laboratory Hematology, 4th ed. Grune & Stratton, New York, 1968.*
12. Clinie, A. R. W., Heimrichs, W. L., and Foster, IJ. : *Neutrophilic alkaline phosphatase test. Amer. J. Clin Path.* 38:95, 1962.
13. Dacie J. V. : *Practical Hematology, 4th ed. 1968, 91 P.*
14. Garen, A., and garen, S. : *Genetic evicence on the nature of the repressor for alkaline phsphatase in E. coli. J. Mol. Biol.* 6:433, 1963.
15. Gomoric, G. : *Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 42:23, 1939.
16. Gulbrandsen, R. : *Cytochemical determination of alkaline phosphatase in the granulocytes. Nord. med.*, 65:411, 1961.
17. Health, C. W. Jr., and Moloney, W. C. : *The Ph chromosome in an unusal case of myeloproliferative disorder associated with high levels of leukocyte alkaline phosphatase activity. Human Chromosome Newsletter* 12:14, 1964.
18. Here, W. B., J., and Quigley, H. J. : *Obst. & Cyneec.* 17. 238, 1961.
19. Histochemical study of "alkaline" phosphatase of the kidney of the kidney of the castrated mouse after stimulation with various androgens. *Am. J. Physiol.* 152:257, 1948.
20. Hoffman, G. C., and Lucich, V. J. : *The Clinical Application of a Modified Azo Dye Technique for the Determination of Alkaline Phosphatase Activity in Neutrophils, Cleveland Clin Quart* 27:146, 1960
21. Harrop, J., and Cooperberg, A. A. : *The myeloproliferative disorders with special reference to*

- histochemical features. *Canad. M. A. J.*, 85:824, 1961.
22. Hayhoe, F. G., and Quaglino, D.: *Cytochemical demonstration and measurement of leukocyte alkaline phosphatase active in normal and pathological state by a modified azo-dye coupling technique. Brit. J. Haemat.*, 4:375, 1958.
 23. Hoffman, H.G. C., and Lucich, V. J.: *The clinical application of a modified azo-dye technic for the determination of alkaline phosphatase activity in neutrophils. Cleveland Clin. Quart.*, 27:146, 1960.
 24. Jacob, F., and Monod, J.: *Genetic regulatory mechanism in the synthesis of proteins. J. Mol. Biol.* 3:318, 1961.
 25. Kaplow, L. S.: *A histochemical procedure for localizing and evaluating the alkaline phosphatase of hematopoietic cells in smears of blood and bone marrow. M.S. thesis, University of Vermont and State Agricultural College, Burlington, Vt., June, 1955.*
 26. Kaplow, L. S.: *A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow. Blood*, 10:1023, 1955.
 27. Kaplow, L. S.: *Cytochemistry of Leukocyte Alkaline Phosphatases. Amer. J. Clin. Path.* 39: 439, 1963.
 28. King, M. J., Gillis, E. M. and Baikie, A. G.: *Alkaline phosphatase activity of polymorphs in mongolism. Lancet* 2:1302, 1962.
 29. Kochakina, C. D.: *Effect of various steroid hormones on "alkaline" and "acid" phosphatases of kidney of mouse. Am. J. Physiol.* 145:118, 1945.
 30. Karnofsky, D. A.: *The Staging of Hodgkin's Disease, Cancer Res.* 26:1090, 1966.
 31. Kenney J.J. and Moloney W.C.: *Leukocyte alkaline phosphatase; Behavior during prolonged inculcation and infection in normal and leukemic leukocytes, Blood*, 12:295, 1957.
 32. McCoy, E. E.: Ebadi, M.; and England, J.: *Steroid Mediated Changes of Leukocyte Alkaline phosphatase Activity in Down's Syndrome, Pediatrics* 38:996, 1966.
 33. Koch, E., and Remy, D.: *Die Alkalische Leukozytenphosphatase in der Differentialdiagnose hematologischer Erkrankungen Klin. Wehnschr.*, 38:26, 1960.
 34. Koler, R. D.: Seaman, A. J., Osgood, E. E., and Vanbellinghen, P.: *Myeloproliferative diseases diagnostic value of the leukocyte alkaline phosphatase test. Am. J. Clin. Path.*, 30:295, 1958.
 35. Kocnakia, C. D., and Bartlett, M. N.: *The Effect of Crystalline Adrenal Cortical steroids, dl-Thyroxine and Epinephrine on the Alkaline and Acid Phosphatases and Arginase of the Liver and Kidney of the Normal Adult Rat, J. Biol. Chem.* 176:243, 1948.
 36. Lawrence, J. S.: *Introduction: Symposium on leukemia. Am. J. Med.*, 28:671, 1960.
 37. Lacher, M. J., and Ley, A. B.: *The Value of Leukocyte Alkaline Phosphatase in the Malignant Lymphomas, Cancer* 17:402, 1964.
 38. Mitus, W. J., Medicinoff, I. B., and Dameshek, W.: *Alkaline phosphatase of mature neutrophils in various polycythemia. New England J. Med.*, 260:1131, 1959.
 39. Martinez-Maldonado, M.: *Menendez Corrada, R.; and De Sala, A. R.: Diagnostic Value of Alkaline Phosphatase in Leukocytes, Amer. J. Med. Sci.* 248:175, 1964.
 40. Menten, M. L., Junge, J., and Green, M. H.: *A coupling histochemical azo dye test for alkaline phosphatase in the kidney. J. Biol. Chem.*, 153: 471, 1944.
 41. Merker, H., and Heilmeyer, L.: *Die Bedeutung der alkalischen Leukozyten Phosphatase bei Reaktion und Erkrankungen des Reaktion und Erkrankungen des Myeloischen Systems. Schweiz. med. Wehnschr.* 89:1351, 1959.
 42. Monis, B., and Rutenburg, A. M.: *Alkaline phosphatase in leukocytes by an azo dye method. Stain Technol.*, 34:339, 1959.
 43. M. C. G. Israele et. al.: *Alkaline phosphatase in the white cells in leukemia and leukemoid reactions, Lancet*, 8:289, 1958.
 44. Moloney, W. C.: *Leukocyte alkaline phosphatase activity in rat. Ann. New York Acad. Sc.*, 75:31, 1958.
 45. Nowell, P. C., and Hungerford, D. A.: *Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J. Nat. Cancer Inst.* 25:85, 1963.
 46. O'Sullivan, M. A., and Pryles, C. V.: *A comparison of leukocyte alkaline phosphatase determinations in 200 patients with mongolism and in 200 "familial" controls. New Eng. J. Med.*

- 268:1168, 1963.
47. Peacock, A. G., Brecher, G., and Highsmith, E. M.: *A simplified procedure for quantitative measurement of alkaline phosphatase in white blood cells.* *Am. J. Clin. Path.* 29:80, 1958.
 48. Pearse, A. G. E.: *Histochemistry, Theoretical and Applied*, Ed. 2. Boston: Little, Brown & Company, 1960, p. 873.
 49. Pritchard, J. A.: *J. Lab. & Clin. Med.* 50:432, 1957.
 50. Quigley, H. J., Dawson, E. A., Hyun, B. H., and Custer, R. P.: *The activity of alkaline phosphatase in granular leukocytes during pregnancy and the puerperium: A preliminary report.* *Am. J. Clin. Path.* 33:109, 1960.
 51. Resen R. B. and Teplitz R. L.: *Chronic granulocytic leukemia complicated by ulcerative colitis: Elevated leukocyte alkaline phosphatase and possible modified gene delation.* *Blood*, 26: 148, 1965.
 52. Richard T. Q'kell & Larry L. Axon: *Leukocyte alkaline phosphatase in new born infant.* *Am. J. Ob. Gy.* 3:1181, 1966.
 53. Roche, J.: *Blood Phosphatases*, *Biochem. J.* 25, 1724, 1931.
 54. Rosnes, F. & Stanley L. L.: *Endocrine relationships of leukocyte alkaline phosphatase.* *Bood*, 25:356, 1965.
 55. Role of hydrolytic enzymes in some of the metabolic activities of steroid hormones.: *Recent Proge. Horm. Res.* 1:177, 1947.
 56. Rosen F., and Stettner, C. E.: *Effect of testosterone propionate and growth hormone on the arginase and phosphatases of the organs of the mouse.* *Am. J. Physiol.* 155:262, 1948.
 57. Rosen F.: *Effect of estrogens on the body and organ weights and the arginase and "alkaline" and "acid" phosphatases of the liver and kidney of castrated male mice.* *Am. J. Physiol.* 151: 126, 1947.
 58. Resen F: *Garber, E. E., and Bartlett, M. N.: Effect of estrogen alone and in combination with testosterone on the body and organ weights and the arginase and phosphatases of the organs of the mouse.* *Am. J. Physiol.* 155:265, 1948.
 59. Rosen F. and Borbertson, M.: *Effect of androgens and hypophysectomy on arginase and phosphatases of kidneys and liver of rat.* *Arch. Bioch.* 29:114, 1950.
 60. Rutenburg A. M.: Rosales, C. L.: and Bennett, J. M.: *An Improved Histochemical Method for the Demonstration of Leukocyte Alkaline Phosphatase: Clinical Application.* *J. Lab. Clin. Med.* 65:698, 1965.
 61. Sanberg A. A., Koepl G. F., Crosswhite, L. H., and Hauschka, T. S.: *The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders.* *Amer. J. Human Gen.* 12:231, 1960.
 62. Sherwood, L. M., and Kendall, R. E.: *A histochemical study of leukocyte alkaline phosphatase in health and disease.* *Hartford Hosp. Bull.*, 114:18, 1959.
 63. Tanaka, K. R., Valentine, W. N., and Fredricks, R. E.: *Diseases of clinical conditions associated with low leukocyte alkaline phosphatase.* *New Eng. J. Med.* 262:912, 1960.
 64. Torrini, A.: *Influence of inorganic phosphatase in the formation of phosphatases by E. coli.* *Biochem. Biophys. Acta* 38:470, 1960.
 65. Trubowitz, S., Kirman, D., and Masck, B., *The leukocyte phosphatase in monoglim.* *Lancet* 2: 486, 1962.
 66. Trubowitz, S., Kirman, D., and Masek, B. T.: *The leukocyte alkaline phosphatase in mongolism.* *Lancet* 2: 1302-1305, 1962.
 67. Valentine, W. N., Follete, J. H., & Lanvren Ce, J. S.: *Studies on leukocyte alkaline phosphatase activity relation to stress and pituitary-adrenal activity.* *The J. Lab. & Clin. Med.* 44: 219, 1954.
 68. Valentine, W. N.: *The metabolism of the leukemic leukocyte.* *Am. J. Med. m.* 28: 699, 1960.
 69. Valentine, W. N., Foletten, J. H., Hardin, E. B., Beck, W. S.: *Studies on Leukocyte alkaline phosphatase activity: Relation to "stress" and pituitary adrenal activity.* *J. Lab. & Clin. Med.* 44:219, 1954.
 70. Valentine, W. N., Tanaka, R. K., and Rendricks, R. E.: *Studies on leukocyte alkaline phosphatase: Role of zinc and magnesium.* *J. Lab. & Clin. Med.*, 55:303, 1960.
 71. Valentine, W. N., Beck, W. S., Follette, J. H., Milis, H., and Lawrence, J. S.: *Biochemicae studies in chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera, and other idiopathic myeloproliferative disorders.* *Blood.* 7:959, 1952.
 72. Valentine, W. N., Folette, J. H., and Reynolds,

- J.: *The relationship of lenkocyte alkaline phosphatase to "strees", to ACTH, and to adrenal 17-OH-corticosteroids.* *J. Lab. & Clin. Med.* 49.: 723, 1957.
73. Valentine, W.N., and Beck, W.S.: *Biochemical studies on leucocytes. I. phosphatase activity in health. leucocytosis and myelocytic leukemia.* *J. Lab. & Clin. Med.* 38:39, 1951.
74. Wachstein, M.: *Alkaline Phosphatase Activity in Blood and Bone marrow Cells,* *J. Lab. & Clin. Med.* 31:1, 1946.
75. Whitt, J.: *Am J. Med. Tech.* 29:169, 1963.
76. Wiltshaw. E. and Moloney. W. C. : *Histochemical and biochemical studies on leukocyte alkaline phosphatase activity.* *Blood,* 10:1120-1131, 1955.
77. Wiltshaw, E. and Moloney, W.C., : *Studies on various factors influencing leukocyte alkaline phosphatase activity.* *J. Lab. & Clin. Med.,* 47:691-699, 1956.
78. Wintrobe: *Clinical Hematology,* 6th ed. *Lea and Febriger,* 1967, 150p,
79. Xerferis, E., Mitus, W.J., Mechnicoff, I.B., and Damesheck, W.: *Leukocyte alkaline phosphatase in busulfan induced remissions of chronic agranulocytic leukemia.* *Blood* 18:202, 1961.
80. 조한익, 최영희, 김상인, 백혈구 alkaline phosphatase에 관한 검색, 대한 병리학회 학술대회 초록집 No. 37, 1971.