同位元素法에 依한 赤血球壽命의 決定에 關하여

Mathematical Theory of the Determination of the Life Span of Red Blood Cells by Isotopic Method

서울大學校 文理科大學 量子化學敎室

張　泰　燁 · 金　舜　敬

서울大學校 醫科大學 生理學敎室

南　基　鏞

1. 序　　論

赤血球의 壽命은 生理學的으로나 醫學的으로 重要한 意義를 갖기 때문에 이에 關한 硏究가 활발히 進展되어 왔다. 사람이나 動物의 赤血球의 平均壽命을 決定하는 데는 여러가지 方法들이 使用되었다. 從來에 많이 利用되었던 Ashby's differential agglutination method[1)2)]에 依하여 사람의 赤血球에 對한 平均壽命이 30～120日임이 發表되었다. 近來에 安定한 radioisotope의 利用이 可能해짐에 따라, 이것들을 tracer로 使用하여 赤血球의 平均壽命을 決定하는 새로운 方法들이 考案되었다.

Shemin과 Rittenberg는 glycine이 쥐의 hemoglobin의 protoporphyrin에 對한 N-precursor로 됨을 發見했고[3)], 사람에게도 N^{15}-labeled glycine을 먹였을 때 heme中 N^{15}의 濃度가 상당히 높아짐을 發見했다[4)]. 또한 이들은 正常狀態의 男子에 N^{15}-labeled glycine을 먹여서 約 230日동안 赤血球中의 hemin을 分離하여 hemin中의 N^{15}含量을 측정했다[5)]. 이때 hemin中의 N^{15}含量은 처음에는 급격히 증가하고 다음 數週間은 거의 一定하고 다음에는 급격히 감소하는 部分이 生기며, 마지막에는 아주 완만히 감소하였다. 이 事實은 N^{15}-labeled glycine을 공급 받아서 labeled heme이 生成되면 그 heme은 cell이 파괴될 때 까지 그 cell의 成分으로 남아 있게 됨을 알려준다. 그러므로 赤血球로부터 hemin을 分離하여 hemin中의 N^{15}含量의 時間的 變化를 측정하므로써 labeled hemoglobin이 赤血球 속에 存在하는 時間을 決定할 수 있으며 따라서 赤血球의 平均壽命을 決定할 수 있다. Shemin과 Rittenberg[5)]는 赤血球中에 存在하는 radioisotope의 量을 時間의 函數로 表示하고 graphycal method에 依하여 그 平均壽命을 計算했다.

著者는 同位元素法으로서 赤血球의 平均壽命을 決定하는데 關한 理論的 考察을 하여 實驗的으로 간단히 얻을 수 있는 方法을 硏究하였다. 한편 glycine이 赤血球의 構成要素로 들어가는 過程과 赤血球의 死亡確率에 關하여 適當한 假定을 세움으로써 London I. M. 및 D. Shemin[5)6)] 等의 實驗結果를 說明할 수 있었으며 또한 이들이 全然 說明을 하지않았던 Isotopic curve의 꼬리 部分도 說明하였다.

2. 赤血球의 平均壽命과 壽命의 幅에 關한 一般式

한 赤血球가 t時間以上을 살아 있을 確率을 $\phi(t)$라 하면 그 平均壽命 τ는 다음과 같다.

$$\tau=\int_0^{\infty}-t\frac{d\phi(t)}{dt}dt \tag{1}$$

定義에 依하여 $\phi(0)=1$ 및 $\phi(\infty)=0$ 이므로 (1)式을 部分積分함으로써

$$\tau=\int_0^{\infty}\phi(t)dt \tag{2}$$

지금 stationary state를 假定하고서 單位時間에 生成되는 赤血球의 數를 a라 하면 赤血球의 總數 N는 다음式으로 주어진다.

$$N=\int_{-\infty}^{t}a\phi(t-\theta)d\theta \tag{3}$$

여기서 $t-\theta=y$로 치환하여 積分하면

$$N=a\int_0^{\infty}\phi(y)dy=a\tau$$

따라서 $\tau=N/a$ (4)

(4)式은 τ, a 및 N中 두가지를 알면 나머지 하나를 計算할 수 있는 重要한 結果이다.

N^{15}-labeled glycine을 生體에 주었을 때 時間이 θ經果한 後 $\theta\sim\theta+d\theta$사이에서 生成되는 赤血球 속에 包含되는 N^{15}의 總原子數를 $F(\theta)d\theta$라 하고, 任意의 時間 t에서 循環赤血球의 hemin 窒素로 存在하는 N^{15}의 數를 $G(t)$라고 하자. 이때 $G(t)$는 다음 式으로 주어진다.

$$G(t)=\int_0^{t}F(\theta)\phi(t-\theta)d\theta \tag{5}$$

여기서 平均壽命 τ와 壽命의 幅을 實驗的으로 얻기 쉬운 量과 關連지우기 위하여 $G(t)$, $F(t)$ 및 $\phi(t)$의 Laplace transform $\overline{G(p)}$, $\overline{F(p)}$, 및 $\overline{\phi(p)}$ 를 考察하자.

定義에 依하여

$$\int_0^\infty e^{-pt}F(t)dt=\overline{F(p)} \tag{6a}$$

$$\int_0^\infty e^{-pt}\phi(t)dt=\overline{\phi(p)} \tag{6b}$$

$$\int_0^\infty e^{-pt}G(t)dt=\overline{G(p)} \tag{6c}$$

그러면 Folding theorem[7]으로 부터, 곧

$$\overline{G(p)}=\overline{F(p)}\cdot\overline{\phi(p)} \tag{7}$$

을 얻는다. 이 式을 자세히 쓰면

$$\int_0^\infty e^{-pt}\phi(t)dt=\frac{\int_0^\infty e^{-pt}G(t)dt}{\int_0^\infty e^{-pt}F(t)dt} \tag{8}$$

여기서 $p=O$로 놓고

$$\int_0^\infty F(t)dt=C_0 \tag{9}$$

로 C_0를 定義하면 다음 結果를 얻는다.

$$\tau=\frac{\int_0^\infty G(t)dt}{C_0} \tag{10}$$

(9)式으로 定義한 C_0는 循環赤血球안으로 들어가는 N^{15}의 總數를 나타내며 (10)式은 τ를 측정하는 새로운 方法을 가르켜 준다. 卽 C_0를 측정할 수 있으면 isotopic curve, $G(t)$로 부터 τ를 求할 수 있다.

다음에 壽命의 幅 卽 平均壽命으로 부터의 標準偏差 $\sqrt{\langle(t-\tau)^2\rangle av}$를 求해 보자. 잘 알려진 바와 같이 이 標準偏差는 다음 關係式을 滿足한다.

$$\langle(t-\tau)^2\rangle_{av}=\langle t^2\rangle_{av}-\tau^2 \tag{11}$$

t^2의 平均値는

$$\langle t^2\rangle_{av}=-\int_0^\infty t^2\dot\phi(t)dt \tag{12}$$

로 주어지므로 이 式을 部分積分하여

$$\langle t^2\rangle_{av}=2\int_0^\infty t\phi(t)dt \tag{13}$$

를 얻는다.

지금 (6b)式의 integrand에서 exponential function, e^{-pt}를 展開하면 다음 式을 얻는다.

$$\overline{\phi(p)}=\int_0^\infty \phi(t)dt+p\int_0^\infty t\phi(t)dt+\frac{p^2}{2!}\int_0^\infty t^2\phi(t)dt+\cdots\cdots \tag{14}$$

(14)式과 (2)式 및 (13)式을 比較하면 (14)式에서 첫項은 τ가 되고 둘째項의 p의 係數는 $\frac{1}{2}\langle t^2\rangle_{av}$를 줌을 안다. 그러므로 (8)式을 p에 關해서 微分하여 $p=O$로 놓으면

$$-\int_0^\infty t\phi(t)dt=\frac{1}{C_0^2}\Big[-C_0\int_0^\infty tG(t)dt+\int_0^\infty tF(t)dt\int_0^\infty G(t)dt\Big]$$

卽

$$\langle t^2\rangle_{av}=\frac{2}{C_0^2}\Big[C_0\int_0^\infty tG(t)dt-\tau\int_0^\infty tF(t)dt\Big] \tag{15}$$

을 얻는다. 여기서 C_0는 (9)式으로 定義되는 量이다.

(15)式을 (11)式에 代入하여 우리는 平均壽命으로 부터의 標準偏差의 自乘에 對하여 다음 結果를 얻게 된다.

$$\langle(t-\tau)^2\rangle_{av}=\frac{2}{C_0^2}\Big[C_0\int_0^\infty tG(t)dt-\tau\int_0^\infty tF(t)dt\Big]-\tau^2 \tag{16}$$

$G(t)$ 및 $F(t)$가 주어지면 (16)式으로 부터 平均壽命으로부터의 標準偏差를 求할 수 있다.

以上 論한 바에 依하여 τ 및 $\sqrt{\langle(t-\tau)^2\rangle_{av}}$를 完全히 實驗的으로 求하려면 $G(t)$ curve만으로서는 不可能하고 $F(t)$의 測定이 不可避함을 가르켜 준다.

3. 正常狀態에서의 同位元素曲線

다음에 우리는 $F(t)$와 $\phi(t)$를 求하는데 適當한 假定을 세움으로써 $G(t)$를 計算하여 實驗結果를 說明하려고 한다. 먼저 生體가 正常狀態에 있는 경우를 고찰하자. 이때 赤血球의 死亡確率 $-\dot\phi$는 gauss分布를 한다고 假定한다(假定1). 또 glycine이 赤血球에 들어가는 過程은 甚히 복잡할 것이지만, 간단히 그 律速段階가 一次反應速度式을 만족한다고 가정하자(假定2).

赤血球가 生成되어 T時間後에 그 死亡確率이 最大値를 갖는다고 하면, 赤血球의 死亡確率 $-\dot\phi$는 假定1로 부터

$$-\dot\phi(t)=Be^{-h^2(t-T)^2} \tag{17}$$

여기서 B및 h는 常數이다. (17)式을 積分하면, $\phi(0)=1$이므로 $\phi(t)$는 다음 式으로 주어진다.

$$\phi(t)=1-B\int_0^t e^{-h^2(t-T)^2}dt \tag{18}$$

常數 B는 잘 알려진 誤差函數[8]

$$\frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_0^t e^{-x^2}dx=E(t)$$

를 導入함으로써 h, T의 函數로 表示할 수 있다.

(17)式에서 $t=\infty$로 놓으면, $\phi(\infty)=0$이므로

$$B^{-1}=\int_0^\infty e^{-h^2(t-T)^2}dt$$

여기서 $h(t-T)y$로 置換하면

$$B^{-1}=\frac{1}{h}\Big[\int_0^\infty e^{-y^2}dy+\int_0^{ht}e^{-y^2}dy\Big]$$

$$=\frac{1}{h}\Big[\frac{\sqrt{\pi}}{2}+\frac{\sqrt{\pi}}{2}\cdot\frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_0^{ht}e^{-y^2}dy\Big]$$

따라서

$$B=\frac{2h}{\sqrt{\pi}}\ \frac{1}{1+E(hT)} \tag{19}$$

특히 $hT>3$인 경우에는, $E(hT)\approx1$이므로,[8]

$$B\approx h/\sqrt{\pi} \tag{19'}$$

glycine이 赤血球의 構成要素로 들어가기까지는 複雜한 過程을 거치지만, 그 過程의 律速段階가 hemin precursor에서 heme이 生成되는 step이며 이 律速段階가 一次反應이라고 假定한다.(假定2). N^{15}-labeled glycine을 生體에 주었을 때 N^{15}이 赤血球안으로 들어가

는 速度 F(t)는 假定2에 依하여 時間 t에서 hemin precursor中에 있는 N^{15}의 原子數에 比例하게 되어 다음 式으로 주어진다.

$$F(t)=\lambda[C_0-\int_0^t F(\theta)d\theta] \tag{20}$$

여기서 λ는 常數이다. C_0는 (9)式으로 定義되는 量이며, $t=0$에서의 hemin precursor中의 isotope의 總原子數를 C_0로 놓은 것은 glycine中의 N^{15}이 hemin precursor까지 들어가는 時間을 無視하기 때문이다. (20)式을 t에 關해서 微分하면

$$\frac{dF(t)}{dt}=-\lambda F(t)$$

따라서 $$F(t)=C_0\lambda e^{-\lambda t} \tag{21}$$

이 式을 積分하면 C_0가 (9)式을 만족함을 곧 알 수 있다. (21)式을 (5)式에 代入하면

$$G(t)=C_0\lambda\int_0^t e^{-\lambda\theta}\phi(t-\theta)d\theta$$

여기서 $G(t)/C_0=g(t)$로 놓고 $y=t-\theta$로 치환하여 部分積分을 한 後, (17)式 및 (18)式을 代入하면

$$g(t)=-\int_t^0 \lambda e^{\lambda t-y}\phi(y)dy$$

$$=e^{-\lambda t}\left|e^{\lambda y}\phi(y)\right|_0^t-e^{-\lambda t}\int_0^t e^{\lambda y}\frac{d\phi(y)}{dy}dy$$

$$=1-e^{-\lambda t}-B\int_0^t e^{-h^2(y-T)^2}dy+Be^{-\lambda t}\int_0^t e^{\lambda y-h^2(y-T)^2}dy$$

이式의 右邊에 있는 두 積分을 α, β라고 놓으면 간단한 계산 끝에 다음 結果를 얻는다.

$$\alpha=B\int_0^t e^{-h^2(y-T)^2}dy=\frac{\sqrt{\pi}B}{2h}[E\{h(t-\tau)\}+E(h\tau)]$$

$$\beta=Be^{-\lambda t}\int_0^t e^{\lambda y-h^2(y-T)^2}dy$$

$$=\frac{\sqrt{\pi}B}{2h}e^{\lambda(T+\frac{\lambda}{2h^2}-t)}\left[E(hT+\frac{\lambda}{2h})-E(hT+\frac{\lambda}{2h}-hT)\right]$$

여기서 $E(x)$는 이미 導入한 誤差函數이다. 그리하여

$$g(t)=1-e^{-\lambda t}-\alpha+\beta \tag{22}$$

지금 實驗值와 比較하기 위하여 血液中에 있는 hemin 窒素의 總原子數를 N'라 하고

$$C_0'=(100/N')C_0$$
$$C_0'g(t)=C(t)$$

로 놓으면 $C(t)$는 時間 t에서 赤血球中에 있는 Isotope의 농도를 atom %로 나타낸 것이다. 卽

$$C(t)=C_0'[1-e^{-\lambda t}-\alpha+\beta] \tag{23}$$

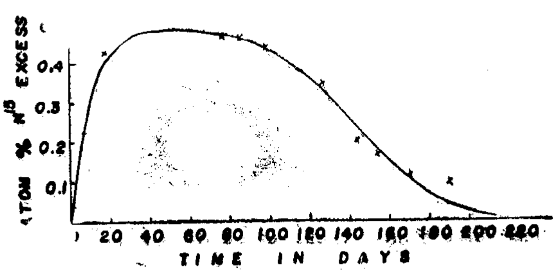
D. Shemin 및 D. Rittenberg[5]가 正常狀態에 있는 男子에 N^{15}-labeled glycine을 먹여서 얻은 實驗值를 기초로 하여 最少自乘法을 적용하여 얻은 結果는 다음과 같다.

$$C_0'=0.49,\ \lambda=0.10,\ T=132,\ h=0.021$$

이 값을 利用하여 (23)式으로 부터 얻은 計算值와 Shemin 및 Rittenberg[5]의 실험치를 1圖로 나타내었다.

1圖에서 보는 바와 같이 曲線의 꼬리部分을 除外하면 計算值와 實驗值는 좋은 一致를 준다. 이 꼬리部分을 說明하기 위하여 D.S. Amatuzio 및 Robert L. Evance[9]는 파괴된 赤血球에서 나온 heme中의 一部가 다시 赤血球의 hemoglobin形成에 直接 利用된다고 生覺하였다. 著者는 이 說에 贊同치 않는다. 再用된다는 假定을 하지 않아도 쉽게 曲線의 꼬리部分을 說明할 수 있음을 다음에 論할려고 한다.

glycine中 直接 heme形成에 利用되는 部分外에 다른 組織을 形成하는데 利用되어, 여기서 또한 N^{15}이 서서히 放出되어 heme形成에 利用될 수 있다고 假定했다. 이 部分의 N^{15}이 赤血球로 들어가는 過程에서의 律速段階는 다른 組織에 들어간 N^{15}이 放出되는 段階이라고 생각한다. 그리하여 이 部分의 寄與를 考慮에 넣으



<Fig. 1> Comparison of Shemin et al's data[5] with the calculation based on equation(23). There is a discrepancy in the tail part of the curves. X denotes data of Shemin et al, solid line is calculated curve.

면 F(t)는 다음 式으로 주어진다.

$$F(t)=C_0^{(1)}\lambda_1e^{-\lambda_1 t}+C_0^{(2)}\lambda_2e^{-\lambda_2 t} \tag{24}$$

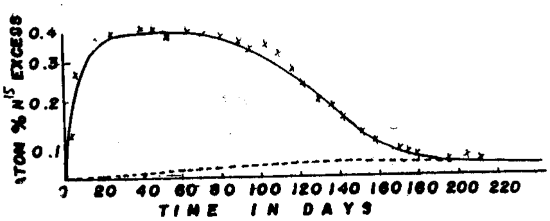
여기서 $C_0^{(1)}$은 生體에 들어간 N^{15}中 직접 hemoglobin 形成에 利用되는 數이고 $C_0^{(2)}$는 다른 조직을 거쳐 나와서 서서히 利用되는 數이다. F(t)를 (24)式으로 주면 $C(t)$는

$$C(t)=C_1(t)+C_2(t) \tag{25}$$

로 주어진다. 그리하여 正常狀態에 있는 男子에 對한 Irving M. London 및 D. Shemin 등[6]의 實驗值를 解析하여 各常數의 값으로 다음 結果를 얻었다.

$$C_0^{(1)}=0.36,\ C_0^{(2)}=0.34,\ \tau=120,\ \lambda_1=0.15$$
$$\lambda_2=0.001,\ h=0.024$$

이 경우 C(t)의 計算值와 實驗值를 2圖로 나타내었다. 여기서 點線으로 나타낸 曲線은 N^{15}이 다른 組織을 걸쳐 나와서 서서히 heme形成에 利用되는 部分의 寄與만을 나타낸다. 2圖에서 計算值와 實驗值는 좋은 一致를 보여준다고 할 수 있고 同時에 $\lambda_2 \ll \lambda_1$이라는 結果는 우리의 假定의 妥當性을 말하여 준다.



<Fig. 2> **Comparison of C(t) curves of London et al's[6] and calculated curve based on the equation(25). X denotes observations of London et al, and solid line denotes calculated curve.**

4. 非正常狀態에서의 同位元素曲線

Irving M. London 및 D. Shemin 등[6] 의 實驗結果에 依하면 生體가 非正常狀態에 있는 경우 그 同位元素曲線을 두 type 로 分類할 수 있다. 그中 한 type 는 polycythaemia vera 患者 또는 치료를 받은 pernicious anemia 患者에서 볼 수 있으며 同位元素曲線의 끝이 正常狀態의 경우와 비슷하나 T 가 正常狀態의 경우보다 크다. 또한 type 는 Sickle-cell anemia 患者 및 治療를 받지 않는 pernicious anemia 患者에서 볼 수 있으며 이 경우 그 曲線의 끝이 完全히 달라진다. 前者의 경우는 이미 論述한 方法으로 取扱할 수 있으므로 省略하고 後者의 경우를 지금부터 考察하기로 한다.

(a) 모든 赤血球가 Random destruction을 받는 경우

N^{15} 이 赤血球안으로 들어가는 速度 F(t) 는 正常狀態에서와 같이 (21)式으로 주어지고, 그 死亡率이 Random destruction 으로 表示된다고 假定하고서 G(t) 를 구해 보자. 이 假定은 Sickle-cell anemia 患者의 경우를 깨끗이 說明하여 준다. 假定에 따라 生存確率 $\phi(t)$ 는 다음式으로 주어진다.

$$\phi(t)=Ce^{-kt} \qquad (26)^*$$

※ 이 假定의 妥當性은 附錄에 證明하여 두었다. (脚註)

여기서 k 및 C 는 常數이며, 全死亡確率이 1이 되어야 한다는 條件으로 부터

$$1=\int_0^\infty -\dot{\phi}(t)dt=C$$

이므로

$$\phi(t)=e^{-kt} \qquad (27)$$

(21)式 및 (27)式을 (5)式에 代入함으로써

$$G(t)=\int_0^t C_0\lambda e^{-\lambda\theta}e^{-k(t-\theta)}d\theta$$

따라서

$$G(t)=\frac{C_0\lambda}{\lambda-k}(e^{-kt}-e^{-\lambda t}) \qquad (28)$$

지금 實驗値와 比較하기 위하여 hemin 窒素의 總原子數를 N′ 라 하고

$$C_0'=100C_0/N'$$
$$C(t)=(100/N')G(t)$$

라 놓으면

$$C(t)=\frac{C_0'\lambda}{\lambda-k}(e^{-kt}-e^{-\lambda t}) \qquad (29)$$

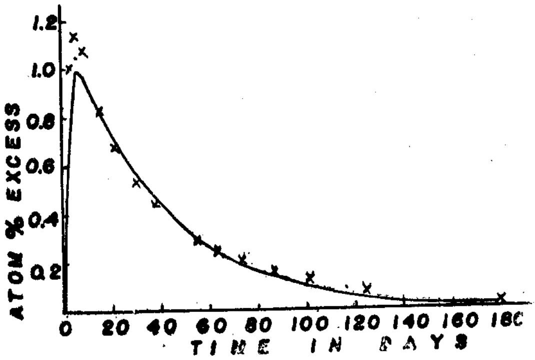
平均壽命 τ 는 (2)式에 (27)式을 代入함으로써, 곧

$$\tau=1/k \qquad (30)$$

을 얻는다.

Sickle-cell anemia 患者에 對한 實驗値[6] 와 (29)式에 依한 計算値를 4圖로 表示했다. 여기서 最少自乘法으로 얻은 結果는 다음과 같다. 即

$$k=0.25,\ \lambda=0.50,\ C_0'=1.15$$



<Fig. 3> **Concentration of N^{15} in hemin crystal of a sickle-cell anemia patient after administration of N^{15}-labeled glycine for 2 days. X denotes observed data of London et al[6] and solid line is calculated curve based on the equation (29)**

(b) 赤血球中 一部가 Random destruction 을 받는 경우

이 경우에 赤血球의 生存確率 $\phi(t)$ 는 正常的인 壽命을 가진 것의 生存確率이 $\phi_1(t)$, Random destruction 을 받는 部分을 $\phi_2(t)$ 라 表示하면

$$\phi(t)=C_1\phi_1(t)+C_2\phi_2(t) \qquad (31)$$

로 주어지며, 앞에서 論述한 바에 依하여

$$\phi_1(t)=1-B\int_0^t e^{-h^2(y-T)^2}dy$$

$$\phi_2(t)=e^{-kt}$$

이다. (31)式에서 C_1 과 C_2 는 赤血球가 그 壽命까지 사는 部分과 Random destruction 을 받는 部分의 比를 나타낸다. 따라서 N^{15} 이 赤血球안으로 들어가는 速度 $F(t)$ 가 (21)式으로 주어진다고 假定하면 $C(t)$ 는

$$C(t)=C_1C_1(t)+C_2C_2(t) \qquad (32)$$

로 주어지며

$$C_1(t)=C_0'[1-e^{-\lambda t}-\alpha+\beta]$$

$$C_2(t)=C_0'\frac{\lambda}{\lambda-k}(e^{-kt}-e^{-\lambda t})$$

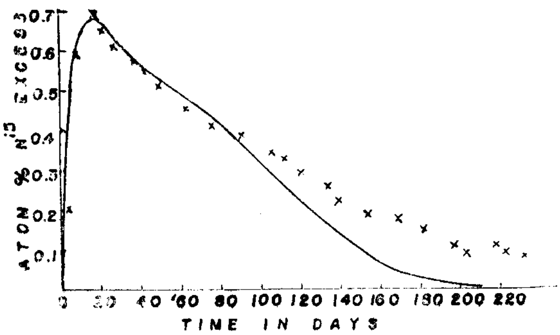
이다.

Pernicious anemia(untreated) 患者의 경우에 (32)式에서 $C_1/C_2=1$ 로 取하여 計算한 $C(t)$ 값과 實驗値[6]를 4圖에 表示했다.

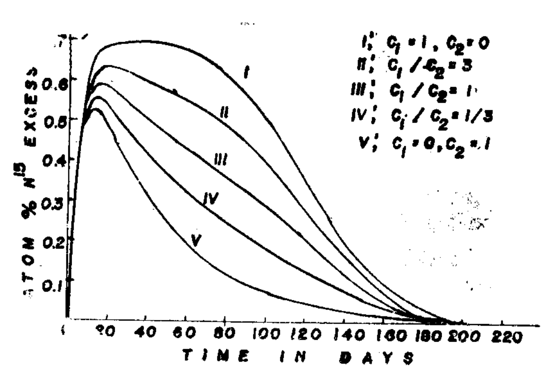
여기서

$C_0=0.80,\ \lambda=0.20,\ T=120,\ h=0.020$
$k=0.024,\ C_1/C_2=1$

5圖에서 Curve의 꼬리部分에서의 實驗値와 計算値사이의 差異는 glycine中의 N^{15}의 一部가 다른 組織을 걸쳐 나와서 서서히 利用될 수 있다고 生覺함으로써 說明할 수 있다. 또한 C_1과 C_2의 比를 여러가지로 取했을 때를 5圖로 表示했다. 여기서



<Fig. 4> Concentration of N^{15} in hemin crystal of a pernicious anemia patient (untreated) after administration of N^{15}-labeled glycine for 2 days. x denotes data of London et al[6]. Solid line expresses calculated data based on equation (32) assuming $C_1/C_2=1$.



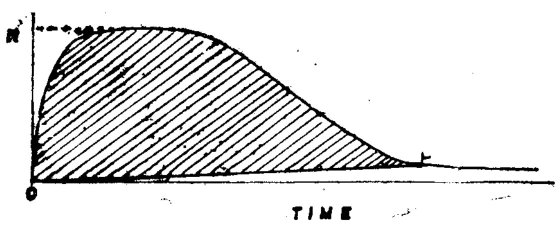
<Fig. 5> N^{15} curves of varying magnitude of random destruction of red blood cell. In curve I, there is no random destruction($C_2=0$). In curve V, there is no red blood cell of normal life span($C_1=0$) and only random destruction occurs($C_2=1$).

$\lambda=0.2,\ h=0.020,\ T=120,\ k=0.024,\ C_0=0.70$ 이다. 實際로 非正常狀態에서 이와같은 경우가 나타나리라는 것이 예상된다.

5. 平均壽命 τ 의 近似的 計算法

以上의 考察로 부터 τ를 近似的으로 간단히 구할 수 있는 方法을 導入할 수 있다. 即 6圖에서와 같이 線 OP를 긋고 斜線을 그은 部分의 面積을 求한다. 이때 P點은 同位元素曲線이 t軸과 거의 平行이 되기 始作하는 點으로 한다. 또 正常狀態에서는 實驗値 $C(t)$의 最大値를 C_0'로 取하며, 非正常狀態에서는 $C(t)$를 주는 數式으로 부터 C_0'를 求한다. 또 (10)式에서 分母 및 分子에 $100/N'_0$를 곱하면

$$\tau=\frac{\int_0^\infty C(t)dt}{C_0'} \qquad (33)$$



<Fig. 6> Approximate computation of τ. τ is given by the shaded area divided by OH.

을 얻는다. 그리하여 (33)式에다 위에서와 같이 얻은 값을 代入함으로써 τ를 간단히 얻을 수 있다. Irving M. London 및 D. Shemin 等[6]이 그들의 實驗値로 부터 graphycal method에 依하여 (1)式으로 求한 τ와 以上에서 記述한 近似法으로 求한 τ를 表 1에 주었다.

<表 1> 平均壽命 τ의 近似値. (a) 著者가 導入한 近似法으로 얻은 값 (b) Irving M. Lonodn 等의 값[6] (c) 著者가 最少自乘法으로서 數式에 依하여 얻은 값

	平均壽命 τ(日)		
	(a)	(b)	(c)
Normal man	121	120	120
Normal woman	109	109	—
Polycythaemia vera	136	131	—
Pernicious anemia(treated)	123	129	—
Pernicious anemia(untreated)	77	85	81
Sickle-cell anemia	40	42	40

6. 總 括

1) 循環赤血球中의 同位元素의 數 $G(t)$의 Laplace transform을 利用하여 $\int_0^\infty G(t)dt/C_0$가 平均壽命 τ를

줌을 알았고 또한 τ로 부터의 標準偏差를 주는 式을 얻었다. 여기서 C_0는 循環赤血球로 들어가는 同位元素의 原子數이다. 또한 $G(t)$는 同位元素가 赤血球로 들어가는 速度 $F(t)$와 赤血球가 t時間 以上을 사는 確率 $\phi(t)$의 積의 積分으로 주어지므로 $G(t)$外에 $F(t)$ 및 $\phi(t)$中의 하나를 實驗的으로 決定하여야만 赤血球의 生理現象을 엄밀히 알 수 있다.

2) 生體가 正常狀態에 있을 때 赤血球의 死亡確率이 Gauss分布를 하며 同位元素가 循環赤血球로 들어가는 過程의 律速段階가 一次反應이란 假定을 세움으로써 N^{15}-Curve를 說明하였다. 또한 生體에 들어간 glycine中 直接 hemoglobin形成에 利用되는 外 다른 組織에 들어간 것 中의 N^{15}이 서서히 放出되어 hemoglobin에 들어가는 것이 있다고 생각함으로써 N^{15}-Curve의 꼬리部分을 說明하였다.

3) 生體가 非正常狀態에 있을 때도 $F(t)$는 正常狀態의 경우와 같은 函數로 주어진다고 가정하고 赤血球中 Random destruction을 받는 部分을 고려에 넣음으로써 N^{15}-Curve를 說明하였다. Sicke-Cell anemia 患者에서는 모든 赤血球가 Random destruction을 받으며 Pernicious anemia(untreated) 患者의 경우에는 約 半이 Random destruction을 받음을 알았다.

4) 平均壽命 τ를 주는 式과 N^{15}-Curve의 꼬리部分을 고려하여 τ를 간단히 얻는 새로운 方法을 고안하였다. 即 6圖에서와 같이 斜線을 그은 部分의 面積을 求하여 C_0'로 나누어주면 간단히 τ의 좋은 近似値를 얻는다. 이때 生體가 正常狀態에 있는 경우에는 실험치 $C(t)$의 最大値를 C_0'로 취하며 非正常狀態에 있는 경우에는 $C(t)$를 주는 數式으로 부터 C_0'를 求한다. 여기서 $C(t)$는 Atom % N^{15} excess를 나타낸다.

[附　　錄]

(28)式은 다음과 같은 方法으로 얻을 수 있다. 모든 赤血球가 Random destruction을 받는 경우이므로 다음 微分方程式을 만족한다.

$$\frac{dG(t)}{dt}=-kG(t)+F(t)$$

여기서 $F(t)$가 (21)式으로 주어질 때 이 微分方程式을 풀면

$$G(t)=e^{-kt}\left[\frac{\lambda C_0}{k-\lambda}e^{(k-y)t}+C\right]$$

$t=0$일때 $G(0)=0$ 이므로

$$C=-\frac{\lambda C_0}{k-\lambda}$$

그러므로 $G(t)=\frac{\lambda C_0}{\lambda-k}(e^{-kt}-e^{-\lambda t})$

Authors abstract

Mathematical theory of the determination of the life span of red blood cells by isotopic method.

Tai Yup Chang, Shoon kyung Kim, M.D. and Kee Yong Nam, M.D.

from the Department of Chemistry, College of Liberal Arts and Sciences and Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea.

A general discussion on the isotopic determination of the life span of the red blood cells has been given. By appropriate assumptions, an attempt has been made to analyze the isotopic curve i.e. the total number of isotopic atoms in the circulating red blood cells vs. time. Making use of Laplace transform of G(t), the number of isotopic atoms in the circulating red blood cells at time t, we have found that $\int_0^\infty G(t)\,dt/C_0$(equation(33)) gives the mean life span of the red blood cells, where C_0 is the total number of the isotopes which are introduced into the circulating red blood cells. From this relation, we obtained a new simple method to determine the life span of the red blood cells. The life span of red blood cells obtained by this method gives good agreement with the previous values given by the other people.

While analyzing the tale part of the isotopic curves, we have known that there is a portion of N^{15}s of glycine which is utilized slowly in the formation of heme after passing through the other tissues.

Assuming the atom% excess versus time curve is composed of 2 terms, e.g., normal life span term and random destruction term, estimation of the ratio of number of red blood cells of normal life span to random destruction was made. Equation (32) gives this relation and in figures 4 and 5 data cited from other sources and calculated are plotted.

References

1) Ashby, W., Determination of the length of transfused blood corpuscles in man. J.Exp.Med. 29:267, 1919.

2) Ashby, W., The periodicity in eliminative activity shown by the organism. J.Exp.Med. 34:127, 1921.

3) Shemin, D. & Rittenberg, D., The biological utilization of glycine for the synthesis of the protoporphyrin of hemoglobin. J.Biol. Chem. 166:621, 1946.

4) Shemin, D. & Rittenberg, D., Utilization of glycine for the synthesis of a porphyrin. J. Biol. Chem. 159:567, 1945.

5) Shemin, D. & Rittenberg, D., The life span of the human red blood cell. J. Biol. Chem. 166:627, 1946.

6) London, J.M., Shemin, D., West, R. & Rittenberg, D., Heme synthesis and red blood cell dynamics in normal human and in subjects with polycythaemia vera, sickle-cell anemia and pernicious anemia. J. Biol. Chem. 179:463, 1949.

7) Page, C.H., Physical mathematics. p. 272, New York 1955.

8) Jahnke, E. & Emde, F., Tables of function with formulae and curves. 4th ed., p. 24, New York 1945.

9) Amatuzio, D.S. & Evans, R. L., Nature, 171:797, 1953.

10) Berlin, N.I., Waldmann, T.A. & Weissman, S.M., Life span of red blood cell. Physiol. Rev. 39:577, 1959.

11) Margenau, H. & Murphy, G. M., The mathematics of physics and chemistry. New York 1944.