

# 骨髓(白血球系統)機能檢査에 關한 研究 (第II報)\*

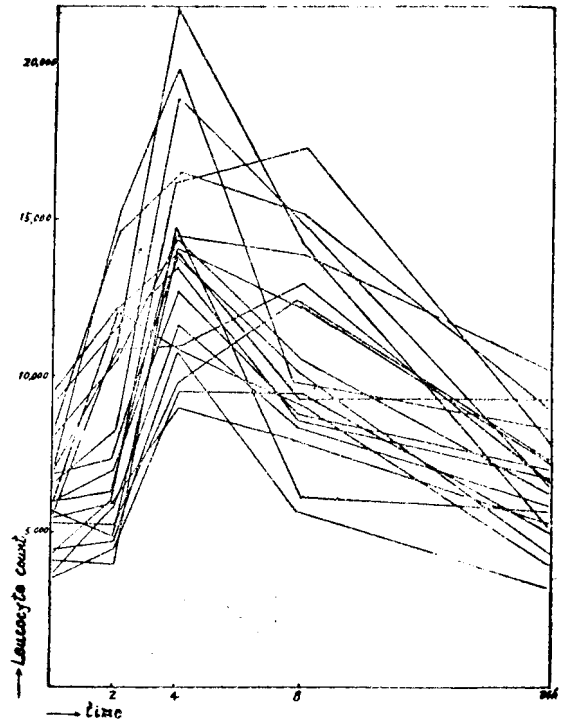
서울大學校 醫科大學 內科學教室

高昌舜·李文鎬·李聖浩

Moeschlin(1945)<sup>1)</sup>은 人工的 發熱物質로 Pyrifex를 骨髓內的 白血球生成能檢査法으로 利用하여 좋은 成績을 보여 주었다. 그러나 이와 같은 發熱物質은 正確한 量的 決定이 困難할 뿐만 아니라, 惡感發熱 등의 副作用이 甚하여 被檢者에 적지 않은 影響을 주어 臨床的으로 利用하기에는 적지 않은 難點이 있다. 其後 Westphal 及 共同研究者<sup>2)</sup>에 依하여 Salmonella abortus equi에서 抽出된 Lipopolysaccharide가 發熱作用은 거의 볼 수 없을 뿐만 아니라 極微量으로도 顯著的한 白血球의 變化를 觀察할 수 있다고 報告되었다<sup>4)5)6)</sup>. Heilmeyer 教室의 Keller<sup>3)</sup>는 처음으로 本物質을 白血球系 骨髓機能檢査法에 使用하여 特記할 만한 副作用없이 白血球生成系의 反應을 簡便하고 明確히 表示하여 증을 發表하였고, 著者<sup>7)</sup>도 이에 關한 二三의 觀察을 이미 報告한 바 있다. 著者들은 Acetylated Lipopolysaccharide(Pyrexal)를 使用하여 諸疾患 特히 造血系의 各疾患에 있어서의 白血球의 質的 及 量的 變動과 白血球系 骨髓機能 如何를 比較觀察하고, 同時에 人工的으로 放射線照射를 施行하여 骨髓機能 低下를 일으킨 家兔에 Pyrexal을 注射하여 그에 對한 反應도 보았다.

患者는 本大學 入院 及 外來患者中에서 完全한 血液檢査를 施行한 後, 0.04r의 Pyrexal을 1cc의 生理食鹽水에 稀釋하여 靜脈注射하고, 注射後, 2, 4, 8 및 24 時間에 各各 赤血球, 白血球 及 그 百分率과 血小板 及 網狀球를 計算하였고, 體溫은 30分 間隔으로 6~8時間 동안 測定하였으며, 그 成績은 다음과 같다. 對照群으로 健康成人 男女 40名 (17~50歲사이)을 擇하였으며, 白血球系 變化는 著者<sup>7)</sup>가 이미 發表한 바와 같이 注射後 4 時間만에 처음의 2~4倍의 白血球 增加를 볼 수 있었으며, 所謂 "Wilder 氏法則"을 觀察할 수 있었을 뿐이며, 正常範圍內에 있어서는 白血球增加度에서는 診斷的 意義를 發見할 수 없었다(Fig. 1 參照).

白血球 百分率을 보면 白血球 增加時에는 桿狀核球가 增加하는 核 左方移動을 볼 수 있었고, 好酸球 及 單球는 淋巴球와 같이 反對로 減少됨을 보았다. 거의 大部分의 患者에 있어서 增加된 白血球는 8~24時間後에는 正常值로 復歸됨을 보았다. 또 性別 及 年齡의 差異는 觀察할 수 없었다.



[Fig. 1] Normal

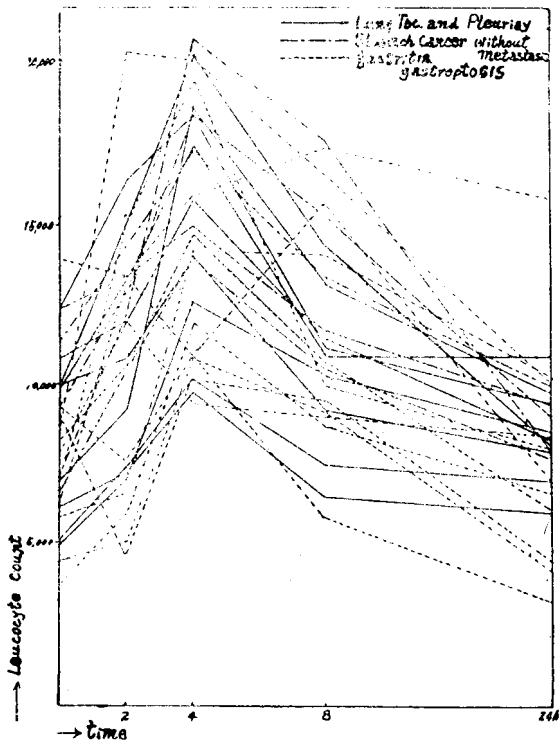
85名의 胃炎, 胃癌의 初期(轉移가 없음), 慢性胃腸疾患, 腎炎, 高血壓, 肺結核, 胸膜炎 등의 慢性疾患에 있어서는 Fig. 2에서 보는 바와 같이 對照例에서 볼 수 있는 正常的 變化를 보여 주었다.

25名의 脾腫을 同伴한 患者에 있어서는 原因如何를 莫論하고 對照群에서 볼 수 있었던 顯著的한 白血球 增多症은 볼 수 없었고, 白血病에 있어서도 急性, 慢性, 淋巴性, 骨髓性的 區別없이 注射後의 白血球 增加現象을 보지 못하였다. (Fig 3, 4 參照)

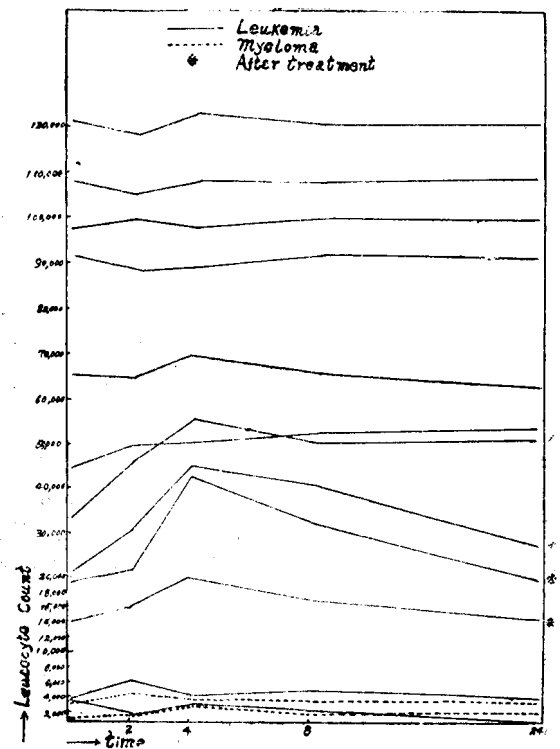
脾腫, 骨髓內的 癌轉移, 再生不良性 貧血 등에 있어서도 注射後 白血球反應은 거의 볼 수 없었으나, 適切한 治療後 脾腫이 적어 지고 血液像이 好轉됨에 따라 白血

\*本研究의 要旨은 The Eighth Congress of International Society of Hematology (Sept. 5-10, 1960, Tokyo)과 第二次 大韓血液學會 學術大會(Oct. 12, 1960)에서 發表하였음.

本研究의 一部는 原子力院의 研究補助費로 이루어진 것임.

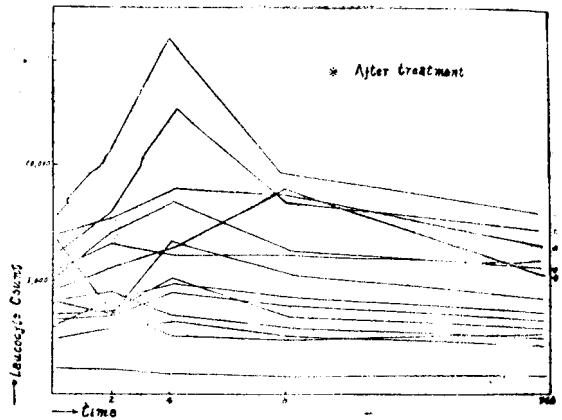


[Fig. 2]



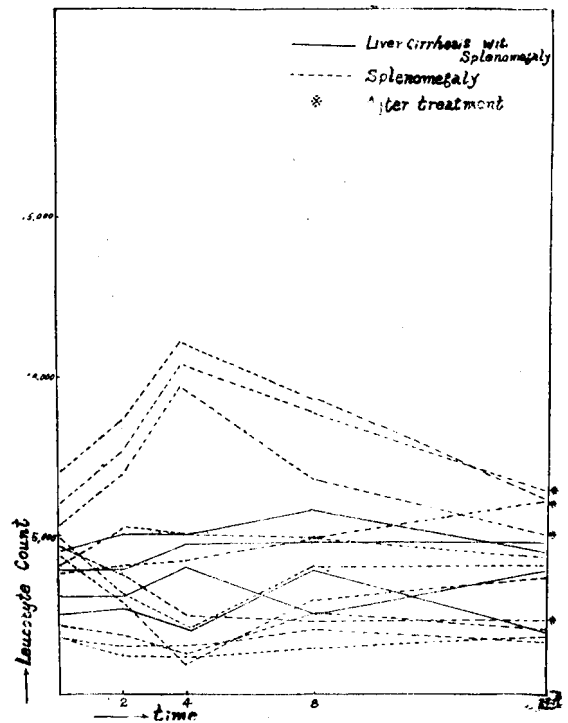
[Fig. 3] Leukemia and Myeloma

球系變化도漸次正常反應에 가까워 짐을 볼 수 있었고, 특히脾腫을 摘出した 患者에 있어서는白血球系反



[Fig. 4] Refractory Anemia

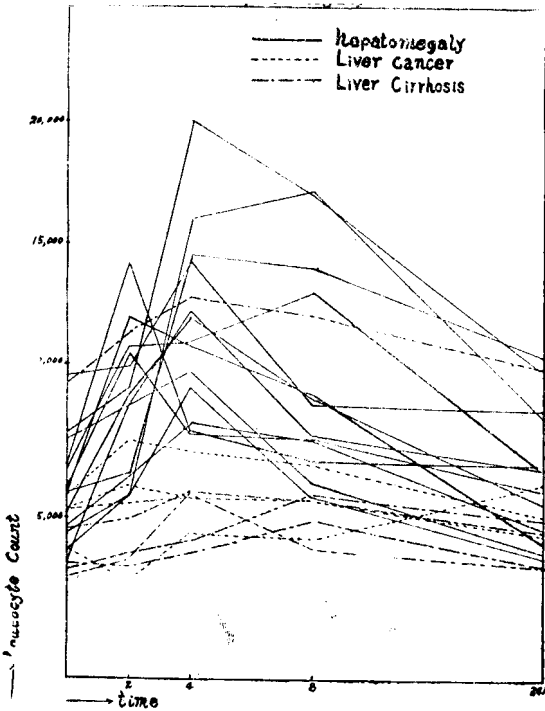
應이急速度로正常反應으로歸돌아감을 보았고, 이와反對로脾腫乃至血液像이惡化되는境遇에는好轉되던白血球系反應도再次反應되지 않음을 볼 수 있었다. (Eig. 5參照)



[Fig. 5] Splenomegaly

脾腫을 同伴하지 않은 肝疾患에 있어서는(輕度の肝機能障礙를 招來한 例도 包含) 一般的으로白血球系反應度는肝機能障礙에 比例하였다. 即 肝炎을 包含한 輕度の肝障礙에 있어서는 正常人에 比하여 좀 差異는 있으나 거의 正常變化에 近似한 曲線을 볼 수 있음에 反하여 重症肝硬變症에 있어서는白血球 增多症을 볼 수 없었으며, 肝機能의 恢復에 따라 점차白血球生成能도 增

아지는 傾向을 招來하였으며, (Fig 6: 詳細한 것은 拙著參照<sup>8)</sup>). 이 成績은 肝機能과 白血球의 生成能과 密接한 關係가 있으며, 骨髓機能을 促進하는 어떤 活性物質



[Fig. 6] Hepatomegaly

이 肝臟에서 生成되지 않을가 暗示하여 준다.

瀉血을 反復하면 骨髓機能이 低下될 可能性이 있는 故로 著者들은 5年以上, 每年 平均 10~20回씩, 每回 380~400cc의 供血을 反復함으로써 甚한 貧血을 일으킨 所謂 “職業供血者” 23名을 選擇하여 骨髓穿刺檢査와 本 Pyrogen test를 實施하였다<sup>9)</sup>. 大部分의 供血者들은 中等度의 白血球 減少症을 가진 甚한 貧血이 있었다 (赤血球數 2百萬以下, 血色素量 7g% 以下).

이러한 重症慢性, 失血性 貧血患者라고도 할 수 있는 職業的 供血者에 있어서는 Pyrexal을 使用한 白血球系 變動曲線은 正常人群과 近似하였고, 骨髓穿刺檢査에서는 典型的인 鐵缺乏性 貧血의 像을 보여 주었으며, 生理的 限界를 지난 反復된 瀉血로 起因한 重症貧血때에도 骨髓機能은 低下되지 않음을 알 수 있다.

放射線 「에너지」가 여러 分野에서 廣範圍하게 利用되고 있는 오늘날, 放射線障碍의 早期診斷 및 豫防은 대단히 重要한 問題라고 生覺되며, 放射線障碍時에 가장 많이 볼 수 있는 骨髓機能關係를 觀察할 目的으로 著者들은 家兎에 다음과 같이 放射線 全身照射를 實施한 後 本檢査法을 利用하여 白血球 變動을 보았다. 40匹의 成熟家兎(體重 2~2.5kg)를 다음의 세 條件으로 照射하였다. 即 1) 1000 r/air의 一回 照射. 2) 200 r/air를 隔日

로 5回 照射. 3) 100r/air를 每日 10回 繼續 全身照射하였으며, 全身照射放射線 條件으로는 220KV, 10MA, FL  $1/4$  Cu+1mm Al, 50cm F.S.D.였고, 豫定한 量의 完全照射가 끝난 다음 날 Pyrogen test를 實施하였다. 42匹 對照群에서의 白血球 變化는 正常人的 그것과 거의 비슷하였고, 單회에 1000r/air를 照射한 群에서는 骨髓의 白血球 生成能力의 變化가 가장 적어 正常對照群의 그것에 類似하며 恢復도 他群보다 빠른 것을 볼 수 있었으며, 照射를 長期間 反復한 群일 수록 白血球系 骨髓機能은 低下됨을 볼 수 있었다. 사람에 있어서나, 家兎에 있어서의 赤血球, 血小板, 網狀球 등의 Pyrogen에 對한 反應은 一定치 않았으며, 一定한 變化를 發見할 수 없었다.

本研究에 있어서 著者들은 脾腫이 있는 거의 모든 症例에서 中等度 以上の 發熱을 보았으나, 脾摘出을 施行한 後의 症例에 있어서는 發熱 등의 副作用을 보지 못하였다. 이것은 Ungar가 主張하는 所謂 Splenin B 또는 Heilmeyer氏가 말한 內因性인 二次的 Pyrogen의 生成에 依한 것인지는 結論짓기 어렵다. 그 以外에 甚한 貧血, 再生不良性 貧血者에 있어서는 發熱이 規則的으로 일어 나는 것은 興味있는 일이라고 하겠다.

## Leucopoietic Bone Marrow Function Test with Acetylated Lipopolysaccharide (Pyrexal)\*

(Report II)

by

Chang-Soon Koh, M.D., Munho Lee, M.D.

Seung-Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine,

College of Medicine,

Seoul National University.

Seoul, Korea

### SUMMARY

The leucopoietic bone marrow function test described by Moeschlin using Pyrifler is recognized as being a simple yet accurate test, however, it has disadvantages in that the determination of dosage is difficult and side effects such as chills and fever are not infrequently encountered. Lately, Westphal, et al., extracted from *Salmonella abortus equi* a purified lipopolysaccharide which even in minute doses regularly causes significant changes in the leucopoietic system of normal humans and rabbits.

This study, using acetylated lipopolysaccharide (Pyrexal), was carried out to observe the qualitative as well as the quantitative changes of leucocytes in various diseases, especially those of the hemopoietic system.

In addition the effect of Pyrexal administered to irradiated rabbits was studied. The patients were selected from the in-and out patients services of our hospital. After the administration of the complete blood status in the fasting state, 0.04 gamma of Pyrexal (Wander Sä 1084A) was diluted in 1 cc of normal saline injection, erythrocyte, leucocyte, thrombocyte and reticulocyte counts and cellular morphology studies were done. The body temperature was determined at 30 minutes interval for 6 to 8 hours. 40 males and females, 17 to 50 years of age, were selected as the control group. In about 4 hours after injection, leucocytosis, 2 to 4 times the initial value, was observed in the control group.

The degree of leucocytosis did not appear to have diagnostic significance. A shift of the leucocytes to the left with an increase in the bandform cells was observed. The decrease in eosinophils and monocytes paralleled that of the lymphocytes. In almost all patients, total number of leucocytes returned to the normal value within 8 to 24 hours. There were no significant differences on the basis of sex and age. In 85 cases of chronic diseases of the gastrointestinal tract, such as gastritis, and the initial stage of gastric cancer without metastasis; in nephritis, hypertension, pulmonary tuberculosis and pleurisy, the changes in the blood picture were in general similar to those of the control group. In 29 cases associated with splenomegaly from any cause, the marked changes in the leucocyte count seen in the control group did not occur. Namely, in leukemia, no matter whether it was acute, chronic lymphatic, or myelogenic, there was no marked increase in the leucocytes after the injection. In hypersplenism, carcinomatous metastasis to the bone marrow and refractory anemia, there was almost no response in the leucocyte count. When splenomegaly decreases or the blood picture was improved after treatment, the leucocytic reaction became more apparent, and if, on the contrary, splenomegaly or the blood picture exacerbated, the leucocytic reaction became less marked. Splenectomized cases showed normal leucocytic reaction very promptly. In hepatic insufficiency not associated with splenomegaly, no leucopoietic reaction was observed in almost all cases. The leucopoietic reaction could be corrected with the degree of liver dysfunction. Namely, the more the liver function was impaired, the less the changes of leucocytes, and the recovery of the liver function resulted in the gradual recovery of the leucopoietic reaction. In professional blood donors with severe anemia caused by repeated blood donation of as much as 380~400cc per time, 10~20 times a year over a period of more than 5 years, the authors conducted a study of the bone marrow its response to the pyrogen test. The response to the pyrogen in all donors was like that of the control group. The bone marrow examination revealed the typical iron deficiency anemia picture in all cases. The early diagnosis and the prophylaxis of radiation injuries is an important problem, since radiation energy is used more frequently in various

field today. The authors, using this pyrogen test attempted to evaluate the state of bone marrow function test after full body irradiation of rabbits by observing the leucocytic response to pyrogen. 40 adult, white rabbits were subjected to the following three irradiation schedules: single 100 r/air, 200r/air every other for 5 times, and 100 r/air every day for 10 days. Radiation of 220KV, 10mA FL 1/4 Cu+1mm Al, 50 cm F. S. D. was used. The pyrogen test was performed in each group one day after completing the prescribed radiation. The leucopoietic changes in 42 normal control rabbits were very similar to those of the human control group. Even with the same total amount of radiation, the single radiation schedule delivering 1000 r/air induced the least change in the leucopoietic bone marrow function and the recovery was more rapid than in long-term, fractional irradiated rabbits.

The changes in erythrocytes, thrombocytes and reticulocytes in response to the pyrogen in both human and rabbits were inconstant and no characteristic response could be defined. In this study, the authors found, a side effect, a fever attack of more than a moderate degree, in almost all cases of splenomegaly, however, no fever attack was observed in splenectomized cases.

\*This paper was presented in the VIIIth International Congress of Hematology (Sept. 5-10, 1960 Tokyo)

## REFERENCES

- 1) Moeschlin, S.:
  - i) Helvet. med. Acta. 229, 1945.
  - ii) Schweiz. med. Wschr. 1051, 1954.
- 2) Westphal, O., Luederitz, E., E. Eichenberger, Keid-erling, W.: Zeitschr./Naturforschung. 76, 536 1952.
- 3) Keller, H.M.:
  - i) Verhandl. 5. Haemat. Kongr. Berlin, Heidelberg. Goettingen. Springer, 1956.
  - ii) Verhandl. Deutsch. Gesell. f. inn. Med. Kongr. 1955.
- 4) Fritz, E. Wendt, F.:
  - Klin. Wschr. 33, 575, 1955.
- 5) Linke, A., R. Van Ransbeek, K. Th. Schricker:
  - Verhand. d. Deutsch. Gesell. f. innere Med. 62. Kongr. 1956.
- 6) Heilmeyer, I.:
  - Deutsch. med. Wschr. 82, Nr. 17, 644, 1957.
- 7) Munho Lee, C.K. Hahn, S. S. Hahn:
  - Seoul Univ. Journal. Vol. 8 Medicine and Pharmacy Series.
- 8) Munho Lee, K.H. Paik, S.H. Lee:
  - unpublished.
- 9) Mun Ho Lee, B. Seu.
  - unpublished.