

鐵缺乏性貧血에서 Cobalt(^{58}Co)排泄率檢査의 診斷的 價値*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

申 鉉 正 · 洪 基 碩 · 趙 京 杉
宋 寅 璟 · 高 昌 舜 · 李 文 鎬

=Abstract=

Diagnostic Value of the Cobalt(^{58}Co) Excretion Test in Iron Deficiency AnemiaHyunchung Sihm, M.D., Kee Suck Hong, M.D., Kyung Sam Cho, M.D.
In Kyung Song, M.D., Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University*

The diagnosis of iron deficiency rests upon the correct evaluation of body iron stores. Morphological interpretation of blood film and the red cell indices are not reliable and often absent in mild iron deficiency. Serum iron levels and iron-binding capacity are more sensitive indices of iron deficiency, but they are often normal in iron depletion and mild iron deficiency anemia. They are also subject to many variables which may introduce substantial errors and influenced by many pathologic and physiologic states. Examination of the bone marrow aspirate for stainable iron has been regarded as one of the most sensitive and reliable diagnostic method for detecting iron deficiency, but this also has limitations. Thus, there is still need for a more practical, but sensitive and reliable substitute as a screening test of iron deficiency.

Pollack et al. (1965) observed that the intestinal absorption of cobalt was raised in iron-deficient rats and Valberg et al. (1969) found that cobalt absorption was elevated in patients with iron deficiency. A direct correlation was demonstrated between the amounts of radioiron and radiocobalt absorbed. Unlike iron, excess cobalt was excreted by the kidney, the percentage of radioactivity in the urine being directly related to the percentage absorbed from the gastrointestinal tract. Recently a test based on the urinary excretion of an oral dose of ^{57}Co has been proposed as a method for detecting iron deficiency.

To assess the diagnostic value of urinary cobalt excretion test cobaltous chloride labelled with $1\ \mu\text{Ci}$ of ^{58}Co was given by mouth and the percentage of the test dose excreted in the urine was measured by a gamma counter. The mean 24 hour urinary cobalt excretion in control subjects with normal iron stores was 6.1% (1.9~15.2%). Cobalt excretion was markedly increased in patients with iron deficiency and excreted more than 29% of the dose. In contrast, patients with anemia due to causes other than iron deficiency excreted less than 27%. Hence, 24 hour urinary cobalt excretion of 27% or less in a patient with anemia suggests that the primary cause of the anemia is not iron deficiency. A value greater than 27% in an anemic subject suggests that the anemia is caused by iron deficiency. The cobalt excretion test is a simple, sensitive and accurate method for the assessment of body iron stores. It may be particularly valuable in the epidemiological studies of iron deficiency and repeated evaluations of the body iron stores.

* 本論文의 要旨는 第15次 大韓核醫學會 學術大會(1976年 6月 24日)에서 發表하였음.

I. 緒 論

鐵缺乏은 혼한 營養缺乏의 하나로 貧血의 가장 重要한 原因이다¹⁻⁴⁾. 鐵缺乏의 診斷은 주로 檢査室 所見에 依存하여 體內 貯藏鐵量을 正確하게 評價하는 데 있다. 鐵缺乏性 貧血의 診斷에 末梢血塗의 形態學的 觀察이나 赤血球指數가 利用되고 있으나, 信憑성이 적고 鐵缺乏의 程度가 輕微한 境遇에는 異常所見을 發見할 수 없다. 血清鐵 및 總鐵結合能은 보다 敏感한 診斷法이나 亦是 輕微한 鐵缺乏의 境遇에는 正常値를 보이며, 日差를 包含한 生理的 變動範圍가 넓고, 測定方法도 比較的 複雜하여 技術的인 誤謬가 많을 수 있다. 한편 骨髓鐵檢査는 現在 가장 敏感하고 正確한 方法으로 알려져 있으나, 骨髓穿刺를 施行해야 하기 때문에 一般的인 screening test로서는 不便한 點이 많다. 그러므로 敏感하고 正確하면서도 보다 簡便하게 鐵缺乏을 診斷할 수 있는 方法이 要望된다고 하겠다.

最近에 Pollack等(1965)은 鐵缺乏을 誘發한 쥐에서 鐵뿐만 아니라 cobalt의 腸內 吸收가 增加하는 것을 觀察하였고, Valberg等(1969)은 鐵缺乏患者에서도 cobalt의 腸內 吸收가 增加되며 鐵吸收率과 cobalt吸收率간에 密接한 相關關係가 있음을 觀察하였다. Olatunbosun等(1970)은 鐵缺乏患者에서 cobalt의 腸內 吸收가 增加될 뿐 아니라 吸收된 cobalt는 鐵과는 달리 尿로 排泄되며, cobalt吸收率과 尿排泄率이 比例함을 報告하면서 cobalt의 尿排泄率을 測定하여 鐵代謝障碍를 일으키는 疾患의 診斷에 實際的으로 利用할 수 있음을 示唆하였다. Sorbie等(1971)은 ⁵⁷Co 또는 ⁶⁰Co를 經口投與한 後 24時間 尿排泄率을 測定하여 鐵缺乏을 손쉽게 診斷할 수 있음을 報告하였고, 이어서 Valberg等(1972)은 6時間 尿排泄率을 測定함으로써 檢査法을 보다 簡便化하였다.

韓國人에서 鐵缺乏性 貧血의 發生頻도가 相當히 높으리라고 推測되나 正確한 頻도는 아직 알려져 있지 않다. 鐵缺乏性 貧血의 發生頻도를 正確히 把握하기爲해서는 簡便하면서도 信憑성이 있는 檢査法의 導入이 先決問題라고 생각되는 바, 著者들은 cobalt 排泄率檢査의 診斷的 價値를 檢討하기爲하여 ⁵⁸CoCl₂를 利用하여 鐵缺乏性 貧血을爲始한 各種 貧血 및 其他 各種 疾患患者에서 cobalt 排泄率檢査를 施行하는 한편, 從來에 많이 利用되던 赤血球形態, 赤血球指數, 血清鐵, 總鐵結合能, 骨髓鐵檢査等の 成績과 比較觀察하여 몇가지 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1. 對 象

1974年 4月부터 1976年 4月까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科와 原子力病院에 入院하였던 患者들을 對象으로 하였으며, 鐵缺乏性 貧血 22例, 再生不良性 貧血 3例, 溶血性 貧血 2例, 其他 各種 疾患 58例, 對照群 11例로서 總計 96例이었다. 最近 1年以內에 出血이 있었거나 輸血을 받은 病歷이 있는 患者는 對象에서 除外하였으며, 患者의 性別은 男子 48例, 女子 48例이었으며, 年齡分布는 8~73歲로서 30歲以上이 全體의 77%이었다.

2. 檢査方法

⁵⁸CoCl₂를 利用하여 cobalt 排泄率檢査를 施行하는 한편, 赤血球形態, 赤血球指數, 血清鐵, 總鐵結合能, 骨髓鐵檢査等を 施行하였다.

1) Cobalt 排泄率檢査: Sorbie等⁸⁾(1971) 및 Valberg等⁹⁾(1972)의 方法에 따라 20 μmole의 CoCl₂·6H₂O를 0.01N HCl 100 ml에 溶解시켜 1 μCi의 ⁵⁸CoCl₂로 標識한 後 空腹狀態에서 經口投與하고 이 後 2時間까지 食事を 禁하였으며 물을 많이 마시도록 勸하였다. 尿와 標準液의 放射能은 well-type scintillation counter로 計測하여 6時間 및 24時間 尿排泄率(%)을 各各 算出하였다. cobalt의 尿內 排泄狀況을 觀察하기爲해서 7例의 患者에서는 cobalt投與後 6日까지 cobalt 排泄率을 計測하였으며, 2例의 鐵缺乏性 貧血患者에서는 治療目的으로 Megaferos® (ferrous heptogluconate)를 每日 6錠(純粹鐵 180 mg)씩 經口投與하면서 3~4日 間隔으로 反復檢査를 施行하여 鐵劑投與에 따른 cobalt 排泄率의 變化를 觀察하였다.

2) 骨髓鐵檢査: 後腸骨突起에서 骨髓穿刺를 施行하여 얻은 塗沫標本을 Prussian blue로 鐵染色한 後 網狀內皮細胞의 鐵含量을 觀察하였다. 鐵含量의 分類는 다음의 5가지로 나누었다. 即 500倍의 高倍率로 觀察하여 全視野에서 鐵을 볼 수 없는 境遇는 0, 1~25%의 視野에서 鐵을 發見할 수 있는 境遇는 1+, 26~75%의 視野에서 鐵을 發見할 수 있는 境遇는 2+, 76~100%의 視野에서 鐵을 發見할 수 있는 境遇는 3+, 網狀細胞 및 細胞外 部位에도 hemosiderin이 큰 덩어리로 存在하여 塗沫標本을 肉眼으로 觀察하여도 明確한 blue staining을 볼 수 있는 境遇는 4+로 分類하였다. 0는 적어도 2個以上の 塗沫標本을 仔細히 觀察하여 鐵을

發見할 수 없는 境遇에 限하였으며, 痕跡(trace)은 1+에 包含시켰다.

3) 血清鐵 및 總鐵結合能: 血清鐵은 Barkan變法¹⁰⁾으로 總鐵結合能은 Laurell變法¹¹⁾으로 各各 Beckman spectrophotometer(DU type)를 使用하여 定量하였으며, 여기서 transferrin 飽和率을 算出하였다.

4) 其他 檢査: 標準檢査法에 依據하여 赤血球數, 血色素值 및 hematocrit 值를 測定하였으며, 여기서 赤血球指數(Wintrobe)를 算出하였다. 또한 末梢血液의 塗沫標本에서 赤血球形態를 觀察하였으며 網狀赤血球數를 測定하였다. 大便의 潛血反應은 benzidine 으로 檢出하였다.

3. 實驗對象의 分類 및 基準

骨髓鐵檢査를 施行하였던 60例의 患者들을 骨髓鐵含量과 貧血의 有無에 따라 다음 4群으로 分類하였으며, 骨髓鐵含量이 1+이었던 8例의 患者들은 分類에서 除外하였다.

1) 對照群: 鐵代謝 및 血液學的으로 正常이라고 생각되는 11例로서 血色素値는 正常 韓國人 動搖範圍¹²⁻¹³⁾의 下限界인 12.0 gm% 以上이며 骨髓鐵含量은 2+~4+이고, 大部分 健康診斷의 目的으로 入院한 患者들로서 胃腸管, 肝, 脾, 腎 및 血液系統疾患의 證據가 없고, 出血이나 輸血의 病歷이나 鐵劑投與를 받은 일이 없으며, 潛血反應이 陰性인 健康한 者들이었다. 對照群의 性別은 男子 10例, 女子 1例이었으며, 年齡分布는 19~48歲로서 30歲以上이 거의 大部分을 차지했다.

2) 鐵缺乏性貧血群: 骨髓鐵含量이 0인 10例로서 患者의 性別은 男子 4例, 女子 6例이었으며 年齡分布는 16~47歲로서 30歲以上인 患者가 4例이었다. 1例에서는 血色素値가 正常 韓國人 動搖範圍의 下限界인 12.0 gm%이었으나 나머지 症例는 全部 貧血이 있었다. 大部分의 症例에서 鐵缺乏의 原因은 不分明하였으며 2例에서는 慢性出血이 原因이었다.

3) 其他 貧血群: 鐵缺乏以外的 다른 原因으로 因한 貧血例라고 생각되는 症例들로서 大部分이 各種疾患에 併發한 二次性貧血例이었으며, 骨髓鐵含量은 2+~4+이며, 血色素値는 11.9 gm% 以下인 23例이었다. 患者의 性別은 男子 10例, 女子 12例이었으며 年齡分布는 20~65歲로서 30歲以上이 거의 大部分을 차지했다. 疾患別로 보면 惡性腫瘍 6例(子宮頸部癌 2例, 胃癌 1例, 食道癌 1例, 肺癌 1例, 原發部位不明의 轉移癌 1例), 白血病 6例(急性淋巴性白血病 2例, 急性骨髓性白血病

1例, 慢性骨髓性白血病 1例, 赤血白血病 2例), 惡性淋巴瘤 1例, 慢性腎不全 1例, 肝硬變症 1例, 溶血性貧血 1例, 原因不明의 貧血 7例이었다.

4) 正常 骨髓鐵含量 및 血色素值群: 骨髓鐵含量이 2+~4+이며 血色素値는 12.0 gm% 以上이었으나 對照群의 基準에는 맞지 않는 8例로서, 患者의 性別은 男子 7例, 女子 1例이었으며 年齡分布는 24~57歲로서 30歲以上이 거의 大部分을 차지했다. 疾患別로 보면 胃癌 3例, 脾臟癌 2例, 惡性淋巴瘤 3例이었다.

III. 成 績

1. Cobalt 排泄率檢査

1) Cobalt 排泄率의 經時的 變化

7例에서 cobalt 排泄率의 時間에 따른 變化를 累加的으로 表示하면 Fig. 1에서 보는 바와 같다. 即, cobalt 排泄率의 多少에 關係없이 一定한 傾向을 볼 수 있었는데, 吸收된 cobalt는 指數函數의 形式으로 排泄되어 처음에는 빠른 速度로 排泄되나, 漸次 減少되어 漸近線에 가까워지는 傾向을 보였다. 第 6日을 100%로 잡는다면 相對的인 排泄率은 6時間에 平均 24.1%이었고 24時間에 平均 64.7%이었다. 한편 cobalt 排泄曲線을 半對數紙(semilog paper)에 記入하여 (Fig. 2) 排泄의 半減期(half time)가 各各 2.3±0.40時間, 14.9±8.54時間, 19.9±7.42日인 3成分으로 構成되어 있음을 알 수 있었다.

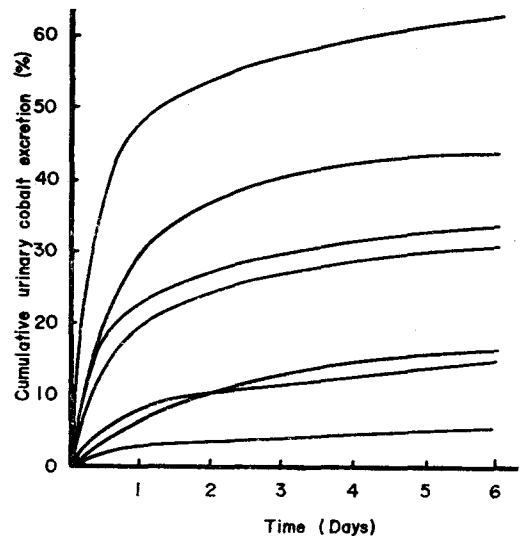


Fig. 1. Cumulative urinary cobalt(⁵⁸Co) excretion in 7 cases with varying excretion rates

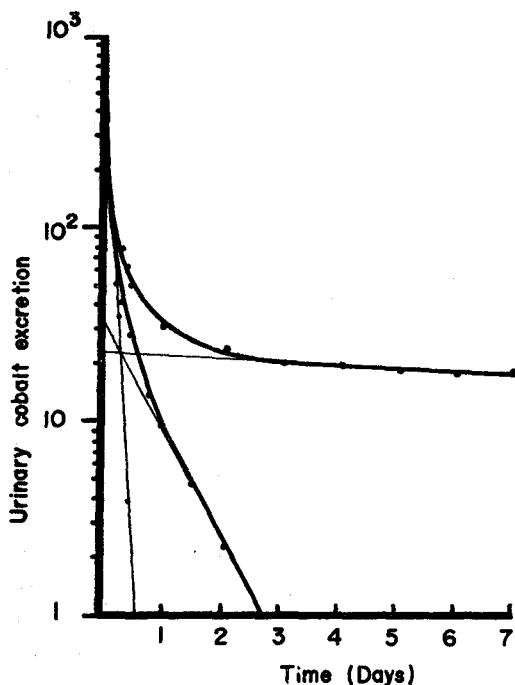


Fig. 2. Cumulative urinary cobalt(⁵⁸Co) excretion plotted on the semilog paper

2) 各疾患群의 cobalt 排泄率

各疾患群의 6時間 및 24時間 cobalt 排泄率의 平均値와 動搖範圍는 Table 1에서 보는 바와 같다.

鐵代謝와 血液學의 으로 正常이라고 생각되는 對照群의 6時間 cobalt 排泄率은 平均 2.8±1.77%(1.0~6.8%)이고, 24時間 cobalt 排泄率은 平均 6.1±4.31%(1.9~15.2%)이었다. 性別 및 年齡에 따른 cobalt 排泄率의 差異는 確認하기 困難했다.

鐵缺乏性貧血群의 6時間 cobalt 排泄率은 平均 18.3±5.88%(10.2~25.0%)이고, 24時間 cobalt 排泄率은

平均 41.8±6.83%(29.0~54.5%)이었고, 對照群과 比較하여 鐵缺乏性貧血群의 6時間 cobalt 排泄率은 6倍以上 增加되어 統計學的으로 有意한 差異를 보였으며 (p<0.05), 24時間 cobalt 排泄率도 亦是 6倍以上 增加되어 있었고 統計學的으로 6時間 cobalt 排泄率보다 더욱 有意한 差異를 보였다 (p<0.001). 한편 鐵缺乏性貧血群에서 性別 및 年齡에 따른 cobalt 排泄率의 差異는 볼 수 없었다.

鐵缺乏以外的 다른 原因으로 發生했다고 생각되는 其他 貧血群의 6時間 cobalt 排泄率은 平均 5.4±4.41%(0.5~15.6%)이고, 24時間 cobalt 排泄率은 平均 10.6±6.94%(1.2~26.6%)로서 對照群과 比較하여 6時間 및 24時間 cobalt 排泄率은 모두 統計學的으로 有意한 差異가 없었다. 한편 其他 貧血群에서 性別에 따른 cobalt 排泄率의 差異는 亦是 볼 수 없었으며 年齡에 따른 差異는 確認하기 困難했다.

骨髓鐵含量이 正常이며 血色素値가 正常이었으나 對照群의 基準에는 맞지 않았던 患者群의 6時間 cobalt 排泄率은 平均 7.1±3.56%(1.6~13.0%)이고, 24時間 cobalt 排泄率은 平均 17.2±6.25%(6.3~25.5%)로서 對照群과 比較하여 6時間 및 24時間 cobalt 排泄率은 모두 有意한 差異가 없었다. 한편 性別 및 年齡에 따른 cobalt 排泄率의 差異는 確認하기 困難했다.

以上の 成績으로 보아 cobalt 排泄率은 鐵缺乏性貧血의 境遇에 顯著히 增加되는 것을 알 수 있었으며, 骨髓鐵含量이 正常인 境遇에는 貧血의 有無와 關係없이 對照群에 비해 有意한 差異가 없었다.

3) 6時間 cobalt 排泄率檢査와 24時間 cobalt 排泄率檢査의 比較

Fig. 3에서 보는 바와 같이 6時間 cobalt 排泄率과 24時間 cobalt 排泄率간에는 密接한 相關關係가 있었으며

Table 1. Cobalt(⁵⁸Co) excretion(%), hemoglobin level and marrow iron stores in control and patients

Group	No. of cases	Marrow iron grade	Hemoglobin (gm%)	Cobalt excretion (%)	
				6 hour	24 hour
Control	11	2+~4+	13.1±0.95 (12.0~15.5)	2.8±1.77 (1.0~6.8)	6.1±4.31 (1.9~15.2)
Iron deficiency anemia	10	0	7.3±2.70 (4.0~12.0)	18.3±5.88 (10.2~25.0)	41.8±6.83 (29.0~54.5)
Anemia, other causes	23	2+~4+	9.1±2.24 (12.0~16.0)	5.4±4.41 (0.5~15.6)	10.6±6.94 (1.2~26.6)
Normal marrow iron content without anemia	8	2+~4+	13.2±1.25 (3.5~11.8)	7.1±3.56 (1.6~13.0)	17.2±6.25 (6.3~25.5)

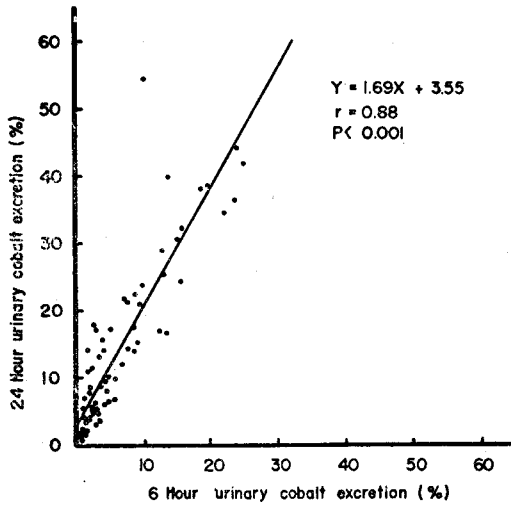


Fig. 3. Relationship between 6 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion

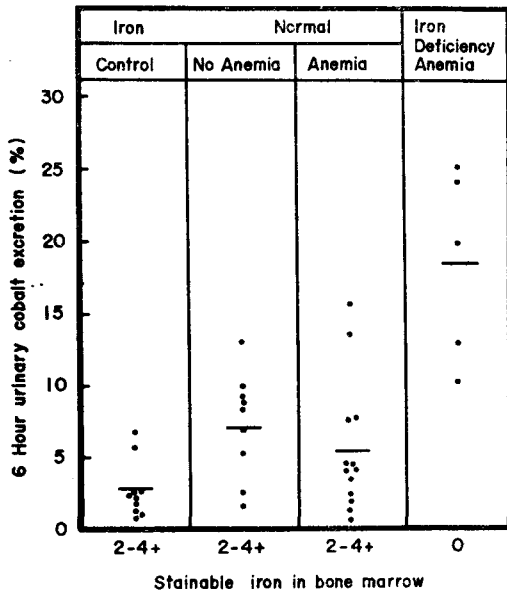


Fig. 4. 6 Hour urinary cobalt(⁵⁸Co) excretion test in control and in patients with variations in hemoglobin and iron stores

($r=0.88$, $p<0.001$), 그 回歸直線의 方程式은 $y = 1.69x + 3.55$ (x 는 6時間 cobalt 排泄率, y 는 24時間 cobalt 排泄率)이었다.

한편 各疾患群의 6時間 및 24時間 cobalt 排泄率의 分布狀態를 scatter diagram으로 表示하면 Fig. 4, 5와 같다. 24時間 cobalt 排泄率의 分布(Fig. 5)는 鐵缺

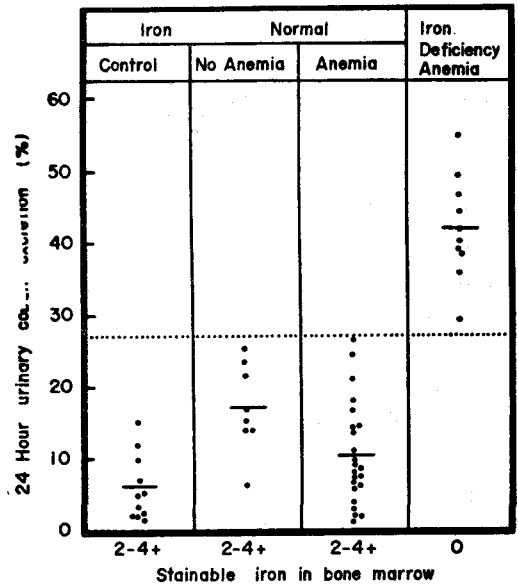


Fig. 5. 24 Hour urinary cobalt(⁵⁸Co) excretion test in control and patients with variations in hemoglobin and iron stores.

乏性貧血群과 骨髓鐵含量이 正常인 患者群간에 分離가 잘되는 反面에 6時間 cobalt 排泄率의 分布(Fig. 4)는 兩群간에 相當한 重複을 볼 수 있었다. cobalt 排泄率檢査의 前提條件은 小便을 正確히 모아야 한다는 것이며 그렇지 못한 境遇에는 cobalt 排泄率이 낮게 評價될 수 있다. 짧은 時間동안에 採尿를 잘못하는 것은 致命的일 수 있으므로 6時間 cobalt 排泄率檢査는 24時間 cobalt 排泄率檢査보다 誤謬가 生길 可能性이 더 많다고 하겠 으며 實際로 患者들이 排尿가 없거나 協調의 不足으로 6時間동안의 小便을 제대로 못 모으는 境遇를 가끔 볼 수 있었다. 앞서 밝힌 바와 같이 6時間 cobalt 排泄率과 24時間 cobalt 排泄率간에는 密接한 相關關係를 볼 수 있고, 또 6時間 cobalt 排泄率은 檢査時間이 짧다는 長點은 있으나 實際의 面에 있어서는 24時間 cobalt 排泄率 檢査가 6時間 cobalt 排泄率檢査보다 더 正確하다고 생각되며, 따라서 이 後 成績은 24時間 cobalt 排泄率만으로 表示하기로 한다.

4) 鐵缺乏性貧血의 診斷基準

骨髓鐵含量의 組織學的 分類는 骨髓鐵含量을 定量的으로 測定한 結果에 依하면^{57,60,67} 鐵缺乏性貧血의 境遇를 除外하고는 極히 大略的인 近似值에 不過하여 實際 骨髓鐵含量은 相當히 넓은 動搖範圍를 보이기 때문에 cobalt 排泄率의 正常範圍를 定하기는 容易하지 않

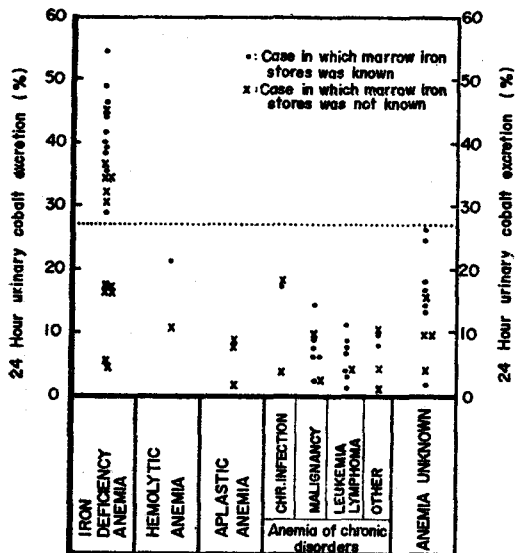


Fig. 6. 24 Hour urinary cobalt(⁵⁸Co) excretion(%) in various anemias

다고 하겠다. 그러나 實際의인 面에 있어서 骨髓鐵檢査로 鐵缺乏性貧血을 鑑別診斷하는 境遇에는 鐵의 存在與否를 決定하는 것이 가장 重要하며, cobalt 排泄率檢査도 역시 鐵缺乏與否를 容易하게 鑑別할 수 있음을 알 수 있었다. Fig. 5에서 보는 바와 같이 骨髓鐵含量이 正常인 患者들의 24時間 cobalt 排泄率은 1.2~26.6%의 動搖를 보인 反面에 鐵缺乏性貧血患者들의 24時間 cobalt 排泄率의 動搖範圍은 29.0~54.5%로 增加되며 兩群간에 重複을 볼 수 없었다. 그러므로 貧血患者에서 24時間 cobalt 排泄率이 27%以上이면 鐵缺乏性貧血을 疑心할 수 있는 것으로 생각된다. 各種原因의 貧血에서 24時間 cobalt 排泄率의 分布를 보면 (Fig. 6), 骨髓鐵檢査를 施行하지 못하고 transferrin 飽和率만으로 鐵缺乏性貧血을 疑心하였던 6例를 除外하고는 이 基準으로 鐵缺乏性貧血과 다른 原因에 依한 貧血을 容易하게 區別할 수 있음을 알 수 있었다.

2. Cobalt 排泄率과 骨髓鐵含量과의 關係

骨髓鐵檢査를 施行하였던 60例에서 24時間 cobalt 排泄率과 骨髓鐵含量과의 關係는 Fig. 7에서 보는 바와 같다. 骨髓鐵含量이 0인 境遇 24時間 cobalt 排泄率의 平均値는 41.8±6.83%(29.0~54.5%), 1+인 境遇 平均値는 30.2±14.6% (8.9~57.1%), 2+인 境遇 平均値는 13.4±6.69%(2.4~26.6%), 3+인 境遇 平均値는 7.6±6.23%(1.9~25.5%), 4+인 境遇 平均値는

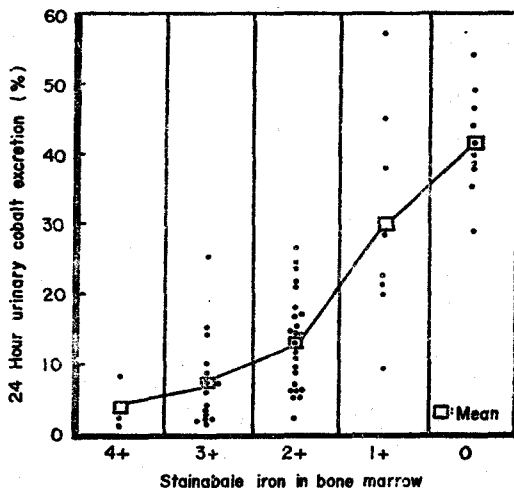


Fig. 7. Relationship between 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and bone marrow iron content

3.9±3.06%(1.2~8.2%)로서 骨髓鐵含量이 減少함에 따라 cobalt 排泄率은 增加하는 傾向을 볼 수 있었다. 骨髓鐵含量이 0인 境遇의 24時間 cobalt 排泄率은 骨髓鐵含量이 正常인 境遇(2+~4+)에 비해 적어도 3倍以上 增加해 있었고 統計學的으로 有意한 差異를 보였다 (p<0.005). 反面에 骨髓鐵含量이 1+인 境遇에는 比較的 넓은 動搖範圍를 보여 鐵缺乏이나 骨髓鐵含量이 正常인 境遇와 重複되었으므로 統計學的으로 有意한 差異가 없었다(p>0.05).

3. 其他 檢査

Fig. 8~12에서 보는 바와 같이 鐵缺乏性貧血의 境遇 cobalt 排泄率은 對照群에 비해 顯著히 增加되나, cobalt 排泄率의 增加 程度와 血色素値, 赤血球平均容積(mean corpuscular volume: MCV), 赤血球平均血色素値(mean corpuscular hemoglobin: MCH), 赤血球平均血色素濃度(mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC) 및 transferrin 飽和率의 減少간에는 有意한 相關關係를 볼 수 없었다.

한편 骨髓鐵檢査로 確認된 10例의 鐵缺乏性貧血患者에서 cobalt 排泄率은 全例에서 增加된 反面, 赤血球形態가 低色素(hypochromia)나 小球性赤血球(microcyte)를 보인 境遇는 40%이었으며, 赤血球平均容積이 76 μ³未滿인 境遇는 40%(Fig. 9), 赤血球平均血色素値가 27 μg未滿인 境遇는 60%(Fig. 10), 赤血球平均血色素濃도가 30%未滿인 境遇는 30%이었으며 (Fig. 11),

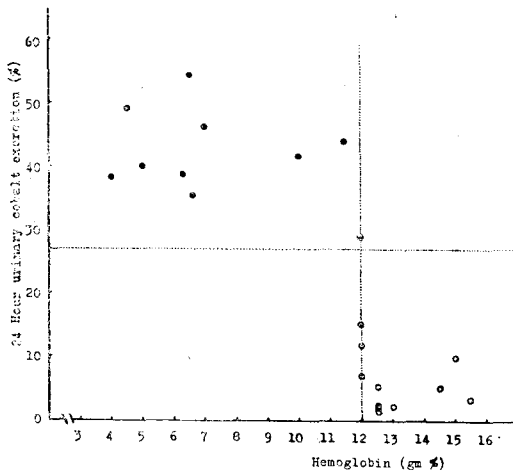


Fig. 8. Relationship between 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and hemoglobin level in iron deficiency anemia. ○: Control, ●: Iron deficiency anemia. The broken lines denote the diagnostic criteria of iron deficiency anemia.

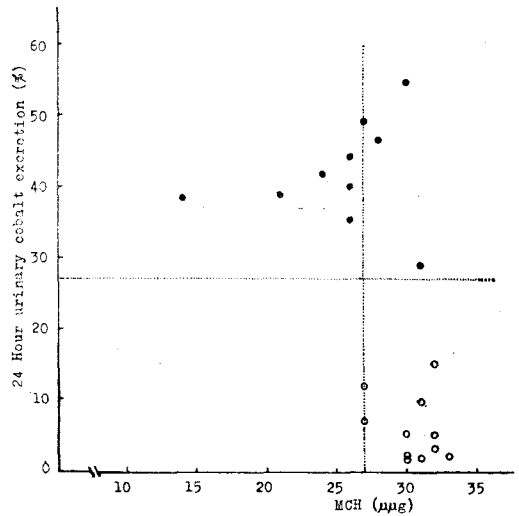


Fig. 10. Relationship between 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and MCH in iron deficiency anemia. ○: Control, ●: Iron deficiency anemia. The broken lines denote the diagnostic criteria of iron deficiency anemia.

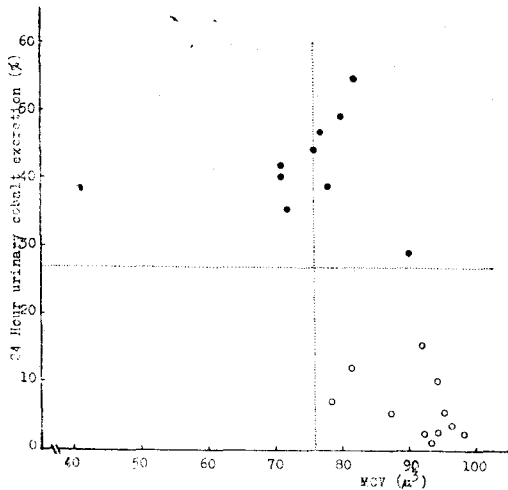


Fig. 9. Relationship between 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and MCV in iron deficiency anemia. ○: Control, ●: Iron deficiency anemia. The broken lines denote the diagnostic criteria of iron deficiency anemia.

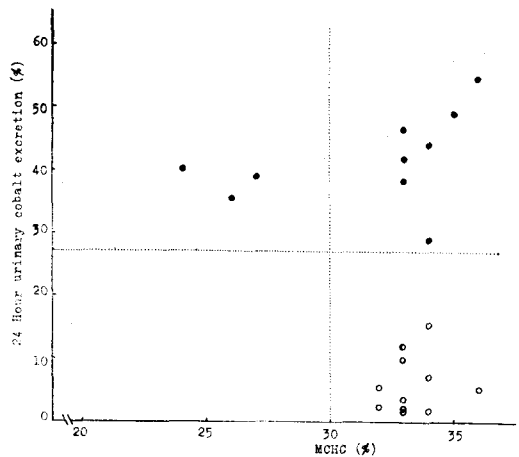


Fig. 11. Relationship between 24 hour urinary cobalt (⁵⁸Co) excretion and MCHC in iron deficiency anemia. ○: Control, ●: Iron deficiency anemia. The broken lines denote the diagnostic criteria of iron deficiency anemia.

transferrin 飽和率이 16%以下인 境遇는 70%이었다 (Fig. 12). 反面에 骨髓鐵含量이 正常인 貧血例에서 約 4%에서는 赤血球平均血色素濃度가 30%未滿이었으며, 또 約 4%에서는 飽和率이 16%以下였다.

4. 鐵劑의 經口投與에 따른 cobalt排泄率의 變化

2例의 鐵缺乏性貧血患者에서 治療目的으로 Megaferrin®(ferrous heptogluconate)를 每日 6錠(純粹鐵 180

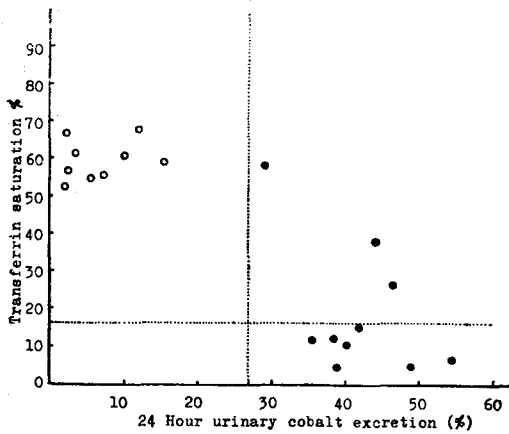


Fig. 12. Relationship between 24 hour urinary cobalt (^{58}Co) excretion and transferrin saturation (%) in iron deficiency anemia. ○: Control, ●: Iron deficiency anemia. The broken lines denote the diagnostic criteria of iron deficiency anemia.

mg)씩 經口投與하면서 3~4日 間隔으로 各各 第13日, 第17日까지 cobalt 排泄率檢査를 反復施行하여 鐵劑投與에 따른 cobalt 排泄率의 變化를 觀察하였던 바 網狀赤血球數는 各各 0.5%에서 8.1%, 0.5%에서 2.0%로 增加하였고, 血色素値는 各各 4.5 gm에서 8.1 gm%, 4.5 gm%에서 6.5 gm%로 增加하였으나 cobalt 排泄率이 減少하는 傾向은 볼 수 없었다.

IV. 總括 및 考按

鐵缺乏은 貧血의 가장 重要한 原因의 하나로 血色素合成의 障礙로 貧血을 일으키며 鐵缺乏性 貧血은 鐵缺乏으로 赤血球生成에 障礙가 생기는 貧血이라고 定義된다¹⁴⁾. 鐵은 排泄보다는 主로 吸收로 恒常性을 維持하는 所謂 one-way substance(McCance and Widdowson, 1937)¹⁵⁾로서, 生理的 狀態에서의 排泄量은 極微量(0.1mg以內)이며 大便, 皮膚를 통한 少量의 鐵損失이 있을 뿐이며 이와같은 鐵損失은 腸內 鐵吸收로 補充되나, 病的 狀態에서는 이런 恒常機轉이 깨져 鐵同化와 鐵損失간의 不均衡 또는 必要量의 增加로 鐵缺乏을 招來하게 된다. 鐵缺乏이 發生하면 두가지 補償機轉이 作用하게 되어 組織의 貯藏鐵이 血色素合成에 利用되고 鐵吸收가 增加하게 된다^{16,17)}. 그러므로 赤血球生成은 貯藏鐵이 枯渴될 때까지는 影響받지 않

으며 貧血은 어느 程度 鐵缺乏이 進行되었을 때 나타나게 된다.

鐵缺乏으로 惹起되는 病的 變化는 鐵缺乏의 發生速度에 左右된다¹⁸⁾ 鐵缺乏性 貧血의 發生過程은 세 段階로 나누어 생각할 수 있다. 即 鐵缺乏의 初期 段階는 prelatent iron deficiency(Heinrich and Bartels, 1967)의 段階로서 體內 貯藏鐵이 正常以下로 減少되고 補償機轉으로 鐵吸收가 增加하게 되나, 아직 貧血은 볼 수 없고 鐵代謝의 生化學的 異常所見을 發見할 수 없어서 血清鐵 및 transferrin飽和率은 正常이며¹⁹⁻²¹⁾ 이 段階의 唯一한 生理的 變化는 鐵吸收의 增加뿐이다^{21,22)}. 體內 貯藏鐵이 더욱 減少하게 되면 latent iron deficiency(Heinrich and Bartels, 1967)의 段階를 보게 되는 데, 貯藏鐵은 枯渴되었으나 血色素値는 아직도 正常範圍를 維持하고 있으며^{19,20,23-26)}, 血清鐵의 減少 및 總鐵結合能의 增加^{18,32-36)}, free erythrocyte protoporphyrin의 增加^{23,29-31)}, sideroblast의 減少^{32,37-40)}, desferrioxamine注射後 尿內 鐵排泄量의 減少^{2,27,28)}, 組織內 cytochrome oxidase值의 減少²³⁾, 赤血球平均血色素濃度(mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC)의 減少²⁵⁾等 鐵代謝의 여러가지 生化學的 異常所見을 볼 수 있다. 마지막으로 鐵吸收의 增加로도 正常 血色素値를 維持하지 못하게 되면 鐵缺乏性 貧血이 나타나게 되며, 初期에는 正色素性正球性 貧血을 볼 수 있으나 점차 低色素性小球性 貧血이 나타나게 된다⁴¹⁾.

鐵缺乏性 貧血의 診斷은 發生頻도가 높을 뿐만 아니라 特異療法이 可能하다는 點에서 重要하다. 鐵缺乏性 貧血의 診斷은 主로 檢査室 所見이나 鐵劑治療에 對한 反應에 依存하게 되며 鐵缺乏이 赤血球生成에 障礙를 招來한다는 證據를 찾는 데 있다. 赤血球形態나 赤血球指數는 血色素合成의 減少를 確認할 수 있는 손쉬운 方法으로 오래 前부터 鐵缺乏性 貧血의 診斷에 널리 利用되었으나, 比較的 敏感度가 낮아서 鐵缺乏의 初期 段階에서는 異常所見을 發見할 수 없다는 短點이 있다. 赤血球의 變化는 鐵缺乏의 期間과 貧血의 程度에 따라 左右되며, 대개 數個月이 지나야 異常所見을 發見할 수 있다고 하며⁴¹⁻⁴³⁾, Finch⁴⁴⁾에 依하면 鐵缺乏性 貧血患者의 半以上에서 異常所見을 發見할 수 없다고 한다. 또한 低色素性小球性 貧血은 鐵缺乏性 貧血에만 特異한 것은 아니어서 慢性疾患의 貧血, 鉛中毒, pyridoxine-responsive anemia, thalassemia等 鐵缺乏以外的 다른 原因에 의한 血色素合成障礙의 境遇에도 나타날 수 있으며, 檢査상의 誤差範圍가 比較的 크다⁴⁵⁾는 短

點이 있다.

血清鐵直 및 transferrin의 飽和率는 骨髓의 鐵供給 狀況을 反映한다. 鐵缺乏性貧血에서 血清鐵直는 減少 하고 總鐵結合能은 增加하는 것으로 알려져 있으나 血清鐵直는 鐵缺乏性貧血뿐만 아니라 慢性疾患의 貧血에서도 減少하며, 總鐵結合能은 體內 貯藏鐵量과는 關係 없이 蛋白合成의 障礙나 蛋白損失로 減少할 수 있고 또 妊娠이나 肝炎의 境遇에는 增加할 수 있기 때문에 一般의 轉ferrin 飽和率이 骨髓의 鐵供給 狀況을 가장 잘 反映하는 것으로 알려져 있다³²⁾. 鐵缺乏患者에서는 transferrin 飽和率이 대개 20%以下로 減少하며^{33,34)}, 16%以下로 減少하면 血色素合成에 障礙가 생기게 되며^{18,32,35,36)}, 10%以下로 줄어들면 血色素合成이 顯著히 減少한다고 한다. 血清鐵 및 總鐵結合能은 比較的 正確하고 敏感한 檢査法으로서 鐵缺乏性貧血患者의 約 75%에서 異常所見을 發見할 수 있다고 한다⁴⁵⁾. 그러나 transferrin 飽和率의 減少는 鐵缺乏性貧血에만 特異的인 것이 아니고 慢性疾患의 貧血과 같이 網狀內皮細胞로부터의 鐵遊離에 障礙가 생기는 境遇에도 減少하며³²⁾, 一般의 轉ferrin 飽和率이 더욱 顯著히 減少하나 두 疾患간에 相當한 重複을 볼 수 있다고 한다. 또 日差를 包含한 生理的 變動範圍가 넓고^{44,46-49)}, 測定方法이 比較的 複雜하여 技術的인 誤謬가 많을 수 있다는 點이 短點이다.

Sideroblast 值^{32,37-40)}도 骨髓細胞의 鐵供給 狀況을 反映하며 正常人 및 各種 貧血患者에서 transferrin 飽和率과 sideroblast 值간에는 密接한 相關關係가 있다³²⁾. 鐵缺乏患者에서 sideroblast 值는 10以下로 減少하며, 慢性疾患의 貧血에서도 程度는 多少나 減少하는 故로 sideroblast 值는 transferrin 飽和率보다 特別한 利點은 없다고 하겠으며 또한 骨髓穿刺를 施行하여야 한다는 不便이 있다.

Free erythrocyte protoporphyrin(FEP)值^{23,29,30)}는 鐵供給과 需要간의 不均衡을 反映하며, 鐵供給이 制限되는 境遇에 增加한다. FEP는 鐵缺乏性貧血에서 約 5倍程度 增加하는 것으로 알려져 있으며, 가장 먼저 나타나는 敏感한 生化學的 變化的 하나이다²³⁾. 그러나 FEP는 慢性疾患의 貧血에서도 鐵缺乏性貧血과 비슷한 程度로 增加되며³⁰⁾, 測定方法이 複雜하여 臨床的으로 利用되기는 힘들다는 點이 短點이다³¹⁾.

鐵缺乏性貧血은 體內 貯藏鐵量을 評價하므로써 가장 正確하게 診斷할 수 있다. 貯藏鐵은 hemosiderin과 ferritin의 形態로 存在하며, erythron의 鐵需要量이

赤血球破壞로부터 供給되는 鐵만으로는 不足한 境遇에 使用되는 外에는 特別한 生理的 機能이 없는 것으로 알려져 있다⁴¹⁾. 貯藏鐵量의 評價에는 骨髓鐵檢査⁵⁰⁻⁵⁸⁾ 鐵吸收率檢査⁵⁹⁾, deferroxamine 注射後 尿內 鐵排泄量 測定^{2,27,33)} transferrin 值^{57,60)}等이 利用되고 있으나 臨床的으로는 骨髓鐵檢査와 鐵吸收率檢査가 特別 有用하다.

骨髓는 重要한 鐵貯藏處의 하나로, 骨髓鐵檢査는 臨床的으로 貯藏鐵量을 가장 直接的으로 評價할 수 있는 方法이다. Rath等⁶⁰⁾(1948)이 骨髓鐵檢査의 診斷的 價値를 처음 發表한 이 後 多少의 論難이 있었고 또 여러가지 變法이 試圖되었으나⁵¹⁻⁵³⁾ 現在 그 診斷的 價値는 確立되었으며, 骨髓鐵檢査로 hemosiderin을 發見하지 못하면 鐵缺乏을 疑心할 수 있고 hemosiderin이 存在하면 貧血의 原因으로 鐵缺乏을 생각하기는 힘들다는 데는 意見의 一致를 보고 있다. 骨髓鐵檢査는 潛在性鐵缺乏(latent iron deficiency)을 診斷할 수 있을 뿐만 아니라, 鐵缺乏以外의 다른 原因에 起因한 貧血의 境遇에는 貧血自體가 貯藏鐵量을 增加시키게 되기 때문에 骨髓鐵檢査로 鐵缺乏과 다른 原因의 貧血을 鑑別하기는 더욱 容易해진다⁶¹⁾. 骨髓鐵檢査는 鐵缺乏性貧血과 慢性疾患의 貧血을 鑑別診斷하는 데 가장 信憑性 있는 方法으로 慢性疾患의 貧血에서는 transferrin 飽和率이 減少해 있음에도 不拘하고 骨髓鐵含量은 增加해 있다. 骨髓鐵檢査는 現在 鐵缺乏의 診斷에 가장 敏感하고 正確한 檢査法으로 알려져 있으며, 骨髓穿刺를 施行하여야 한다는 不便이 있고, 骨髓組織片을 만드는 境遇에는 時間과 經費가 많이 들며, 骨髓鐵의 分布狀態가 一定치 않아 骨髓鐵含量을 正確히 評價하기 爲해서는 比較的 多量의 標本이 必要하다는 點, 細心한 注意를 해도 artifact를 避하기가 힘들며 大概는 區別할 수 있으나 때로는 鑑別이 힘든 수가 있는 點等의 短點이 있어 完全히 理想的인 方法이라고는 할 수 없다. 또한 急性出血後에는 鐵缺乏이 存在함에도 不拘하고 骨髓鐵檢査로 數個의 hemosiderin 덩어리를 發見하는 수가 있고, 또 鐵缺乏患者에서 輸血이나 非經口的 鐵劑治療를 한 境遇에도 造血에 곧 쓰이지 않은 餘分의 鐵이 骨髓에 나타나는 境遇가 있어서 때로 判斷에 疑문 수가 있다⁵⁴⁾.

貯藏鐵量은 腸粘膜의 鐵吸收를 決定하는 가장 重要한 要因의 하나¹⁴⁾이기 때문에 鐵吸收率을 測定하므로써 貯藏鐵量을 間接的으로 評價할 수 있다. 鐵吸收는 鐵缺乏性貧血뿐만 아니라 潛在性鐵缺乏(latent iron deficiency)의 境遇에도 增加하며⁵⁹⁾ 鐵劑治療로 血色

素値가 正常化되고 體內貯藏鐵量이 正常水準으로 補充될 때까지 鐵吸收의 增加는 繼續된다^{39,41}. 鐵吸收率 檢査는 臨牀的으로 鐵平衡狀態를 가장 定量的으로 評價할 수 있는 檢査法이나 鐵吸收가 鐵缺乏의 境遇에만 特異的으로 增加하는 것은 아니어서 赤血球生成의 充進이나 特發性血色素症의 境遇에도 增加되는 點, 各種 急性炎症, 吸收障礙症, 肝炎患이 共存하는 境遇에는 診斷的 價値가 없는 點, 腸粘膜炎의 脫落으로 sequestration 된 鐵이 排泄될 때까지 기다려야 하므로 檢査期間이 긴 點等이 短點이다. 鐵吸收率 檢査는 아직 研究 段階에 있으나 集團的으로 鐵平衡狀態를 評價하는 境遇에 利用될 展望이 크다⁴⁴.

以上の 文獻考察에서 알 수 있는 바와 같이 理想的인 鐵缺乏性貧血의 診斷法은 아직 없다고 하겠다. Cobalt 排泄率 檢査의 理論的 根據는 鐵缺乏의 境遇에 鐵분만 아니라 cobalt 의 吸收도 增加되며, 鐵吸收率과 cobalt 吸收率간에는 密接한 相關關係가 있다는 데 있다. 또한 吸收된 cobalt 는 體內에 蓄積되지 않고 小便으로 排泄되기 때문에 實際的인 診斷目的에 容易하게 利用될 수 있으며⁷, 放射性 cobalt 를 經口投與한 後 小便에 排泄되는 cobalt 의 量을 測定함으로써 間接的으로 鐵吸收 狀況을 判斷할 수 있고 나아가서는 體內貯藏鐵量을 評價할 수 있다.

鐵缺乏의 境遇에 cobalt 吸收가 增加하는 機轉은 아직 不明하나 鐵缺乏時에 腸粘膜炎에 非特異的인 變化가 생겨서 cobalt 에 對한 透過力이 增加하거나 供存하는 cobalt 缺乏때문이라기 보다는 鐵의 腸內 吸收經路가 鐵만을 選擇的으로 吸收하는 것이 아니고 cobalt 도 같은 經路를 通해서 吸收되리라는 點을 示唆하는 여러가지 證據가 있다. 鐵과 cobalt 는 電子排列狀態가 매우 類似하여 最外殼에 各各 2個의 殼電子를 가지고 있고 그 內側殼에 各各 14, 15個의 殼電子를 가지고 있으며, 두 元素의 ion 半徑이 비슷하여 6個의 ligand 와 配位結合(coordination)하여 octahedral complex 를 이루는 傾向이 있다. 이런 化學的 類似性때문에 두 元素의 腸內 吸收는 비슷한 動態를 취하는 것으로 생각되며, 두 元素는 적어도 部分的으로는 同一한 吸收經路를 通해 吸收되며 鐵缺乏의 境遇에 鐵吸收를 增加시키는 未知의 機轉과 同一한 機轉이 cobalt 吸收도 增加시킬 것이라고 推測되고 있다^{5,6,62-65}. 한편 cobalt 吸收後의 代謝過程에 對해서도 아직 잘 알려져 있지 않다. 著者들은 cobalt 排泄曲線이 半減期가 各各 2.3±0.40時間, 14.9±8.54時間, 19.9±7.42日인 3成分으로 構成되어 있음을 알 수 있었으나, 24時間以內에 빠른 速度로 相當한 部分이 排

泄되기 때문에 實際的인 檢査로는 24時間동안의 cobalt 排泄率만을 測定하여도 充分하다고 생각되었다.

骨髓鐵檢査는 現在 鐵缺乏性貧血의 診斷에 가장 敏感하고 正確한 方法으로 알려져 있으며, 鑑別診斷의 觀點에서 가장 重要한 點은 鐵의 存在與否로 鐵이 存在하는 境遇에는 貧血의 原因으로 鐵缺乏을 생각할 수 없으나 鐵을 發見하지 못하는 境遇에는 鐵缺乏性貧血을 疑心할 수 있다^{57,59}. cobalt 排泄率 檢査도 역시 鐵缺乏性貧血과 다른 原因에 依한 貧血을 容易하게 區別할 수 있어서, 著者들의 觀察에 依하면 鐵缺乏性貧血의 境遇에는 24時間 cobalt 排泄率이 29.0~54.5%인 데 反하여 鐵缺乏以外의 다른 原因에 依한 貧血의 境遇에는 1.2~26.6%의 動搖를 보였다. 그러므로 貧血患者에서 24時間 cobalt 排泄率이 27%以上이면 鐵缺乏性貧血을 疑心할 수 있는 것으로 생각되었다. Sorbie 등⁶⁰은 24時間 cobalt 排泄率이 23%以上이면 鐵缺乏性貧血을 疑心할 수 있는 것으로 報告하고 있어 著者들의 結果와 類似한 成績을 보이고 있다. 한편 thalassemia major 및 sickle-cell anemia 에서 赤血球生成이 充進되고 심한 貧血이 存在하는 境遇에는 鐵吸收가 增加하는 것으로 報告되었고⁶⁶, 또 sideroachrestic anemia 의 境遇에도 鐵吸收가 增加하는 것으로 報告되었다⁶⁹. 아마도 이런 貧血의 境遇는 鐵缺乏으로 cobalt 排泄率이 增加한다는 一般的 法則에 例外規定이 될 수 있을 것으로 생각되나 아직까지 研究된 바 없다. Sorbie 가 觀察한 2例⁶⁰ 및 著者들이 觀察한 2例의 溶血性貧血에서는 cobalt 排泄率의 增加를 볼 수 없었다. 또한 特發性血色素症에서도 cobalt 排泄率이 增加되는 것으로 報告되고 있으나⁷ 鐵缺乏과는 臨牀像이 전혀 다르기 때문에 大概是 鑑別이 容易하다.

Cobalt 排泄率과 骨髓鐵含量과의 關係를 보면 骨髓鐵含量이 減少함에 따라 cobalt 排泄率은 大體로 增加하는 傾向을 볼 수 있으나, 相當한 重複을 볼 수 있었으며, 特히 1+의 境遇에는 鐵缺乏이나 骨髓鐵含量이 正常인 境遇와 重複되었다. 骨髓鐵含量을 定量的으로 測定한 結果에 依하면^{57,60,67} 骨髓鐵含量의 組織學的 分類는 鐵缺乏性貧血의 境遇를 除外하고는 極히 大略的인 近似值에 不過하여 實際的인 骨髓鐵含量은 相當히 넓은 動搖範圍를 보인다고 하며, 亦是 1+는 0 및 骨髓鐵含量이 正常인 境遇와 相當한 重複을 보인다고 한다. 더구나 本研究에서 使用한 分類는 1+에 痕跡(trace)도 包含하고 있기 때문에 骨髓鐵檢査로 1+인 境遇에는 貯藏鐵量이 充分한지 與否를 判斷하기가 힘들다고 하겠다. Valberg⁶⁹에 依하면 cobalt 排泄率 檢査

는 鐵缺乏의 指標로서, 骨髓鐵檢査보다 더 銳敏하다고 하며, 近來에 出血이 있었던 患者에서 血色素値가 正常이고 아직 骨髓에서 鐵을 發見할 수 있는 境遇라도 cobalt 排泄率은 增加하였다고 한다. 그러므로 骨髓鐵檢査로 1+인 境遇에 24時間 cobalt 排泄率이 27%以上이면 大體로 鐵含量이 不足한 境遇로 생각할 수 있고 27%以下이면 鐵含量이 充分한 境遇로 생각할 수 있는 것으로 推測되나, 앞으로 鐵劑投與에 對한 反應 등으로 좀 더 追究해 봐야할 問題인 것으로 생각된다.

Cobalt 排泄率은 鐵缺乏이 存在하나 血色素値는 正常인 所謂 潛在性鐵缺乏(latent iron deficiency)의 境遇에도 增加한다고 하며^{8,9)}, 通常의 鐵缺乏性貧血의 診斷法과 比較하여 훨씬 敏感하다. 著者들의 觀察에 依하면 骨髓鐵檢査로 確診된 鐵缺乏性貧血의 全例에서 cobalt 排泄率은 增加된 反面에, transferrin 飽和率은 70%에서, 赤血球指數는 30~60%에서, 赤血球形態는 40%에서 異常所見을 發見할 수 있었다. 또 鐵缺乏以外의 다른 原因에 의한 貧血에서도 通常의 檢査로 鐵缺乏性貧血과 類似한 所見을 볼 수 있는 境遇가 있었으나 cobalt 排泄率은 增加되지 않는다는 事實은 cobalt 排泄率檢査가 鐵缺乏性貧血과 慢性疾患의 貧血을 鑑別하는데도 도움이 되는 것으로 생각된다. 그러므로 cobalt 排泄率檢査는 骨髓鐵檢査의 實際的인 代替檢査로 利用될 수 있는 것으로 생각된다. 또한 cobalt 排泄率檢査는 骨髓穿刺를 施行할 必要가 없기 때문에 鐵缺乏 및 鐵缺乏性貧血의 疫學的 調查에도 利用價値가 클 것으로 생각된다.

鐵缺乏性貧血의 治療에 있어서 가장 큰 問題點은 鐵劑治療後에 約 30%에서 再發하는 傾向이 있다는 點이다²⁾. 非經口的으로 鐵劑治療를 하는 境遇에는 骨髓에서 곧 鐵을 發見할 수 있는 것으로 알려져 있고, Sorbie 등³⁾은 鐵劑를 非經口的으로 投與한 後 數日內에 cobalt 排泄率의 減少하는 것을 觀察하였다. 著者들은 鐵劑를 經口投與하면서 cobalt 排泄率의 變化를 觀察한 바, 적어도 第17日까지는 cobalt 排泄率의 減少를 볼 수 없었으며, 經口的으로 鐵劑治療를 하는 境遇에는 貯藏鐵의 補充이 徐徐히 일어난다는 事實과^{18,53)} 一致하는 所見이라고 생각된다. 鐵劑治療後에 再發을 막기 爲해서는 貯藏鐵의 補充狀態를 正確히 把握하는 것이 必要하며, 또 非經口的으로 鐵劑治療를 하는 境遇에는 鐵中毒을 誘發할 수도 있기 때문에 鐵劑治療途次이나 治療後에 貯藏鐵量을 反復하여 評價한 必要가 있을 수 있으며, 이 境遇에 cobalt 排泄率檢査는 特別 有用하다고 하겠다. 또한 急性出血等의 境遇와 같이 貯藏鐵量이

急變하는 境遇에도 反復하여 貯藏鐵量을 簡單하게 評價할 수 있다. 貧血의 治療目的으로 多量의 cobalt를 投與하여 中毒을 일으킨 報告가 있으나⁶⁸⁾, 檢査目的으로 쓰이는 cobalt의 量은 極히 少量으로서 安全하게 反復檢査를 施行할 수 있으며, 특히 ⁵⁷Co, ⁶⁰Co과 같이 energy level이 서로 다른 두 가지 放射性 cobalt를 利用하면 짧은 期間內에 容易하게 反復檢査를 施行할 수 있다.

Cobalt 排泄率檢査의 問題點은 첫째, 小便을 正確히 모아야 한다는 것이며 그렇지 못한 境遇에는 cobalt 排泄率이 낮게 評價될 수 있다. 이 點에서 6時間 cobalt排泄率檢査는 24時間 cobalt排泄率檢査 보다 誤謬가 생길 可能性이 더 많다고 하겠으며 實際的인 面에 있어서는 24時間 cobalt排泄率檢査가 더 正確하다고 생각된다. 또 患者가 充分히 空腹狀態를 維持하지 못하거나 嘔吐를 하게 되면 cobalt 排泄率의 低下나 吸收障礙症의 境遇에도 脂肪便이 있으면 cobalt 排泄率의 減少하는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 한편 粘液水腫의 境遇에도 鐵吸收障礙를 볼 수 있는 것으로 報告돼 있으나⁶⁹⁾ 아직 cobalt 排泄率檢査에 對해서는 報告된 바 없다.

V. 結 論

鐵缺乏性貧血에서 cobalt 排泄率檢査의 診斷的 價値를 檢討할 目的으로 1974年 4月부터 1976年 4月까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科와 原子力病院에 入院하였던 鐵缺乏性貧血 22例, 再生不良性貧血 3例, 溶血性貧血 2例, 其他 各種疾患 58例, 對照群 11例, 總計 96例를 對象으로 ⁵⁸CoCl₂는 利用하여 cobalt 排泄率檢査를 施行하는 한편, 赤血球形態, 赤血球指數, 血清鐵, 總鐵結合能, 骨髓鐵檢査와 比較觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 鐵代謝와 血液學的으로 正常이라고 생각되는 對照群의 6時間 cobalt 排泄率은 平均 2.8±1.77%(1.0~6.8%)이었으며, 24時間 cobalt 排泄率은 平均 6.1±4.31%(1.9~15.2%)였다.
2. 鐵缺乏性貧血의 境遇에는 6時間 cobalt 排泄率의 平均 18.3±5.88%(10.2~25.0%)이었으며, 24時間 cobalt 排泄率은 平均 41.8±6.83%(29.0~54.5%)로서 對照群과 比較하여 6倍以上 增加돼 있었다.
3. 骨髓鐵含量이 正常인 症例에서는 貧血의 有無에 關係없이 6時間 및 24時間 cobalt 排泄率은 모두 對照群과 有意한 差異가 없었다.
4. 6時間 cobalt 排泄率과 24時間 cobalt 排泄率間에

는 密接한 相關關係를 볼 수 있었으나, 實際적인 面에 있어서는 24時間 cobalt 排泄率 檢査가 더 正確한 것으로 생각되었다.

5. 骨髓鐵含量이 正常인 症例의 24時間 cobalt 排泄率은 1.2~26.6%의 動搖範圍를 보인 反面, 鐵缺乏性 貧血例의 24時間 cobalt 排泄率은 29.0~54.5%의 動搖範圍를 보였으며 兩群간에 重複을 볼 수 없었다. 그러므로 貧血患者에서 24時間 cobalt 排泄率이 27%以上이면 鐵缺乏性 貧血을 疑心할 수 있는 것으로 생각되었다.

6. Cobalt 排泄率은 骨髓鐵含量이 減少함에 따라 大體로 增加하는 傾向을 보였으나 相當한 重複을 볼 수 있었고, 特히 骨髓鐵含量이 1+인 境遇는 鐵缺乏이나 骨髓鐵含量이 正常인 境遇와 重複되어 統計學的으로 有意한 差異를 볼 수 없었다.

7. 骨髓鐵檢査로 確認된 鐵缺乏性 貧血의 境遇, cobalt 排泄率은 全例에서 增加된 反面, 赤血球形態는 40%에서, 赤血球指數는 30~60%에서, transferrin 飽和率은 70%에서 異常所見을 보였다.

以上の 成實을 綜合하면 cobalt 排泄率 檢査는 鐵缺乏性 貧血을 診斷하는데 簡單하고 敏感하며 正確한 檢査法으로 骨髓鐵檢査의 實際적인 代替檢査로 利用될 수 있는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Fry, J.: *Clinical patterns and course of anemias in general practice. Brit. Med. J.*, 2: 1732, 1961.
- 2) Ellis, L.D., Jensen, W.N., Westerman, M.P.: *Marrow iron. An evaluation of depleted stores in a series of 1332 needle biopsies. Ann. Intern. Med.*, 61:44, 1964.
- 3) Prager, D.: *An analysis of hematological disorders presenting in the private practice of hematology. Blood*, 40:568, 1972.
- 4) Fairbanks, V.F., et al.: *Clinical disorders of iron metabolism. 2nd ed. New York: Grune & Stratton*, 1971.
- 5) Pollack, S., George, J.N., Reba, R.C., Kaufman, R.M., Crosby, W.H.: *The absorption of non-ferrous metals in iron deficiency. J. Clin. Invest.*, 44:1470, 1965.
- 6) Valberg, L.S., Ludwig, J., Olatunbosun, D.: *Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism. Gastroenterology*, 56:241, 1969.
- 7) Olatunbosun, D., Corbett, W.E.N., Ludwig, J., Valberg, L.S.: *Alteration of cobalt absorption in portal cirrhosis and idiopathic hemochromatosis. J. Lab. Clin. Med.*, 75:754, 1970.
- 8) Sorbie, J., Olatunbosun, D., Corbett, W.E.N., Valberg, L.S.: *Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores. Can. Med. Assoc. J.*, 104:777, 1971.
- 9) Valberg, L.S., Sorbie, J., Corbett, W.E.N., Ludwig, J.: *Cobalt test for the detection of iron deficiency anemia. Ann. Intern. Med.*, 77: 181, 1972.
- 10) Barkan, G., Walker, B.S.: *Determination of serum iron and pseudohemoglobin iron with o-phenantroline. J. Biol. Chem.*, 135:37, 1940.
- 11) Laurell, C.B.: *Plasma iron and the transport of iron in the organism. Pharma. Review*, Vol. 4, Dec. 1952.
- 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) Bothwell, T.H., Finch, C.A.: *Iron metabolism. Boston, Little, Brown*, 1962.
- 15) McCance, R.A., Widdowson, E.M.: *Absorption and excretion of iron, Lancet*, 2:680, 1937.
- 16) Hahn, P.F., Bale, W.F., Ross, J.F., Balfour, W.M., Whipple, G.H.: *Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. J. Exper. Med.*, 78:169, 1943.
- 17) Goldberg, A., Lochhead, A., Dagg, J.H.: *Histamine-fast achlorhydria and iron absorption. Lancet*, 1:848, 1963.
- 18) Finch, S., Haskins, D., Finch, C.A.: *Iron metabolism. Hematopoiesis following phlebotomy. Iron as a limiting factor. J. Clin. Invest.*, 29:1078, 1950.
- 19) Bothwell, T.H.: *The diagnosis of iron deficiency. New Zeal. Med. J.*, 65 (suppl):880,

- 1966.
- 20) Committee on Iron Deficiency, AMA Council on Foods and Nutrition: *Iron deficiency in the United States. J.A.M.A., 203:497, 1968.*
 - 21) Heinrich, H.C.: *Iron deficiency without anaemia. Lancet, 2:460, 1968.*
 - 22) Boender, C.A., Verloop, M.C.: *Iron absorption, iron loss and iron retention in man. Brit. J. Haematol., 17:45, 1969.*
 - 23) Dagg, J.H., Goldberg, A., Lochhead, A.: *Value of erythrocyte protoporphyrin in the diagnosis of latent iron deficiency (sideropenia). Brit. J. Haematol., 12:326, 1966.*
 - 24) Editor: *Iron deficiency without anaemia. Lancet, 1:462, 1968.*
 - 25) Robertson, P.D., Maclean, D.W.: *Iron deficiency without anaemia: The MCHC in screening. J. Chronic Dis., 23:191, 1970.*
 - 26) Verloop, M.C.: *Iron depletion without anemia. Blood, 36:657, 1970.*
 - 27) Ploem, J.E., DeWael, J., Verloop, M.C., Punt, K.: *Sideruria following a single dose of desferrioxamine-B as a diagnostic test in iron overload. Brit. J. Haematol., 12:396, 1966.*
 - 28) Harker, L.A., Funk, D.D., Finch, C.A.: *Evaluation of storage iron by chelates. Am. J. Med., 45:105, 1968.*
 - 29) Pagliardi, E., Prato, V., Giangiandi, E., Fiorina, L.: *Behavior of the free erythrocyte protoporphyrins and of the erythrocyte copper in iron deficiency anemias. Brit. J. Haematol., 5:217, 1959.*
 - 30) Cartwright, G.E.: *The anemia of chronic disorders. Seminars Hematol., 3:351, 1966.*
 - 31) Wranne, L.: *Free erythrocyte copro- and protoporphyrin. Acta Paediatr. Scand., 49:1, 1960.*
 - 32) Bainton, D.F., Finch, C.A.: *The diagnosis of iron deficiency anemia. Am. J. Med., 37:62, 1964.*
 - 33) Beutler, E., Bobson, M.J., Bittenwieser, E.: *A comparison of the plasma iron, iron-binding capacity, sternal marrow iron and other methods in the clinical investigation of iron stores. Ann. Intern. Med., 48:60, 1958.*
 - 34) Verloop, M.C., Meeuwissen, J.E. Th., Blikhuis, E.W.M.: *Comparison of the "iron absorption test" with the determination of the iron-binding capacity of serum in the diagnosis of iron deficiency. Brit. J. Haematol., 4:70, 1958.*
 - 35) Hillman, R.S.: *Characterization of marrow production and reticulocyte maturation in normal man in response to anemia. J. Clin. Invest., 48:443, 1969.*
 - 36) Hillman, R.S., Henderson, P.A.: *Control of marrow production by relative iron supply. J. Clin. Invest., 48:454, 1969.*
 - 37) Weinfeld, A., Hansen, H.A.: *Further studies on interrelationship between hemosiderin and sideroblasts in bone marrow smears. Acta. Med. Scand., 171:23, 1962.*
 - 38) Hansen, H.A., Weinfeld, A.: *Hemosiderin estimations and sideroblast counts in the differential diagnosis of iron deficiency and other anemias. Acta. Med. Scand., 165:333, 1959.*
 - 39) Douglas, A.S., Dacie, J.V.: *The incidence and significance of iron containing granules in human erythrocytes and their precursors. J. Clin. Pathol., 6:307, 1953.*
 - 40) Kaplan, E., Zuelzer, W.W., Mouriquand, C.: *Sideroblasts: Study of stainable nonhemoglobin iron in marrow normoblasts. Blood, 9:203, 1954.*
 - 41) Conrad, M.E., Crosby, W.H.: *The natural history of iron deficiency induced by phlebotomy. Blood, 20:173, 1962.*
 - 42) Beutler, E.: *The red cell indices in the diagnosis of iron deficiency anemia. Ann. Intern. Med., 50:313, 1959.*
 - 43) Kasper, C., Whissel, D.Y.E., Wallerstein, R.O.: *Clinical aspects of iron deficiency. J.A.M.A., 191:359, 1965.*
 - 44) Finch, C.A.: *Diagnostic value of different methods to detect iron deficiency. in iron deficiency, p.409, Academic Press, London & New York, 1970.*
 - 45) Fairbanks, V.F.: *Iron deficiency: Still a*

- diagnostic challenge. *Med. Clin. of N.A.*, 54:908, 1970.
- 46) Hoyer, K.: *Physiologic variations in the iron content of human blood serum. I. The variations from week to week, from day to day and through twenty-four hours. II. Further studies of the intra diem variations.* *Acta Med. Scand.*, 119:562, 1944.
- 47) Zilva, J.F., Patston, V.J.: *Variations in serum-iron in healthy women.* *Lancet*, 1:459, 1966.
- 48) Mardell, M., Zilva, J.F.: *Effect of oral contraceptives on the variations in serum-iron during the menstrual cycle.* *Lancet*, 2:1323, 1967.
- 49) Burton, J.L.: *Effect of oral contraceptives on haemoglobin, packed-cell volume, serum-iron, and total iron-binding capacity in healthy women.* *Lancet*, 1:978, 1967.
- 50) Rath, E.C., Finch, C.A.: *Sternal marrow hemosiderin. A method for determination of available iron stores in man.* *J. Lab. Clin. Med.*, 33:81, 1948.
- 51) Stevens, A.R. Jr., Coleman, D.H., Finch, G.A.: *Iron metabolism: Clinical evaluation of iron stores.* *Ann. Intern. Med.*, 38:199, 1953.
- 52) Davidson, W.M., Jennison, R.F.: *The relationship between iron storage and anemia.* *J. Clin. Pathol.*, 5:281, 1952.
- 53) Beutler, E., Drennan, W., Blick, M.: *The bone marrow and liver in iron-deficiency anemia.* *J. Lab. Clin. Med.*, 43:427, 1954.
- 54) Hutchinson, H.E.: *Significance of stainable iron in sternal marrow sections: Its application in control of iron therapy.* *Blood*, 8: 286, 1953.
- 55) Nixon, R.K., Oison, J.P.: *Diagnostic value of marrow hemosiderin patterns.* *Ann. Intern. Med.*, 69:1249, 1968.
- 56) Pratt, P.T., Johnson, M.E.: *Marrow iron stores in anemia.* *Arch. Intern. Med.*, 93:725, 1954.
- 57) Weinfeld, A.: *Storage iron in man.* *Acta. Med. Scand.*, 427(suppl):1, 1965.
- 58) Lundin, P., Persson, P., Weinfeld, A.: *Comparison of hemosiderin estimation in bone marrow sections and bone marrow smears.* *Acta Med. Scand.*, 175:384, 1964.
- 59) Heinrich, H.C.: *Intestinal iron absorption in man—Methods of measurement, dose relationship, diagnostic and therapeutic applications. in Iron deficiency, p.213, Academic Press, London & New York, 1970.*
- 60) Gale, E., Torrance, J., Bothwell, T.: *The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow.* *J. Clin. Invest.*, 42: 1076, 1963.
- 61) Zizza, F., Block, M.: *The interrelationship of the serum iron, iron binding capacity and tissue iron.* *Acta Hematol.*, 25:1, 1961.
- 62) Schade, S.G., Felsher, B.F., Bernier, G.M., Conrad, M.E.: *Interrelationship of cobalt and iron absorption.* *J. Lab. Clin. Med.*, 75:435, 1970.
- 63) Thomson, A.B.R., Shaver, C., Lee, D.J., Jones, B.L., Valberg, L.S.: *Effect of varying iron stores on site of intestinal absorption of cobalt and iron.* *Am. J. Physiol.*, 220:674, 1971.
- 64) Thomson, A.B.R., Valberg, L.S.: *Kinetics of intestinal iron absorption in the rat: Effect of cobalt.* *Am. J. Physiol.*, 220:1080, 1971.
- 65) Thomson, A.B.R., Valberg, L.S., Sinclair, D.G.: *Competitive nature of the intestinal transport mechanism for cobalt and iron in the rat.* *J. Clin. Invest.*, 50:2384, 1971.
- 66) Erlandsen, M.E., Walden, B., Stern, G., Hilgartner, M.W., Wehman, J., Smith, C.H.: *Studies in congenital hemolytic syndromes. IV. Gastrointestinal absorption of iron.* *Blood* 19: 359, 1962.
- 67) Trubowitz, S., Miller, W.L., Zamora, J.C.: *The quantitative estimation of non-heme iron in human marrow aspirates.* *Am. J. Clin. Pathol.*, 54:71, 1970.
- 68) Schwimacher, U.O.E.: *Case of cobalt poisoning.* *Brit. Med. J.*, 1:544, 1967.
- 69) Pirzio-Biroli, G., Bothwell, T.H., Finch, C.A.: *Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man.* *J. Lab. Clin. Med.*, 51:37, 1958.