

Immature Reticulocyte의 임상적 유용성

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

전 동 석

말초혈액의 reticulocyte의 측정은 환자들의 적혈구 생성능력을 확인하는데 있어서 임상적으로 중요한 역할을 담당하고 있다. 그러나 reticulocyte를 측정하는데 있어서 수기법에 의한 측정은 시간이 많이 소요되고 정확도와 정밀도에 있어서 문제가 되고 있다. 그러므로 여러가지 망상적혈구 지수들이 이들의 성숙 단계를 측정하는데 이용되어 왔으나 임상적인 적용에 한계가 있었다.¹⁻⁵⁾

최근에 자동혈액분석기 및 flow cytometry에 의해 정확하고 정밀도가 높으며 빠른 시간에 검사가 이루어질 수 있는 방법이 개발되었다. 이들의 검사 원리는 pyronin Y, acridine orange, propidium iodide,

cyanine dye DiOC(3), thioflavin T, thiazole orange(TO) 등의 fluorescent를 RNA에 결합시켜서 측정을 하는 것이다. 그러므로 적혈구내의 RNA량을 정량적으로 측정하여 성숙 또는 미성숙 망상적혈구의 수를 분리하여 계산할 수 있게 되었다.

성숙도는 저형광(low-fluorescence; LFR), 중등도형광(middle-fluorescence; MFR), 고형광(high-fluorescence; HFR) 망상적혈구로 분류할 수 있으며, 미성숙망상적혈구는 학자에 따라서 MFR과 HFR를 합한 것으로 정의한다.

더욱더 정밀하고 재현성이 높으며 기술적인 어려움이 줄어들고 성숙도를 구분할 수 있게 되면서

Table 1. Parameters for Reticulocytes from Healthy Subjects and Patients with Hematological Diseases

| | n | RET% | RET#($\times 10^4/\mu\text{l}$) | LFR(%) | MFR(%) | HFR(%) |
|------------------------------|-----|-------------|-----------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| No known disease | 285 | 1.04 ± 0.31 | 4.73 ± 1.55 | 84.51 ± 4.36 | 13.42 ± 3.46 | 1.92 ± 1.31 |
| Bone marrow suppression | 27 | 0.10 ± 0.06 | 0.23 ± 0.14 | 92.39 ± 6.84 | 6.53 ± 6.16 | 1.78 ± 0.36 |
| Acute leukemia | 12 | 1.14 ± 0.43 | 3.53 ± 1.49 | 60.93 ± 4.93 | 25.85 ± 3.22 | 12.09 ± 4.79 |
| Acute leukemia* | 68 | 0.19 ± 0.16 | 0.48 ± 0.41 | 84.00 ± 11.96 | 11.36 ± 9.44 | 3.42 ± 3.76 |
| Chronic lymphocytic leukemia | 3 | 2.04 ± 0.37 | 5.51 ± 2.20 | 62.3 ± 13.90 | 25.87 ± 6.86 | 11.70 ± 7.03 |
| Malignant lymphoma | 25 | 1.52 ± 0.43 | 6.41 ± 3.27 | 71.76 ± 8.18 | 23.51 ± 4.43 | 5.82 ± 4.04 |
| Malignant lymphoma* | 17 | 1.35 ± 0.69 | 5.44 ± 2.61 | 72.88 ± 6.48 | 21.75 ± 3.66 | 5.24 ± 3.55 |
| Myelodysplastic syndrome | 9 | 0.90 ± 0.37 | 2.97 ± 0.95 | 70.64 ± 16.93 | 21.27 ± 7.02 | 7.93 ± 10.35 |
| Myelodysplastic syndrome* | 8 | 1.60 ± 1.60 | 3.28 ± 3.44 | 75.04 ± 14.37 | 18.50 ± 10.15 | 6.29 ± 4.48 |
| Iron deficiency anemia | 8 | 1.85 ± 1.15 | 6.24 ± 3.13 | 85.68 ± 4.68 | 11.30 ± 3.62 | 2.88 ± 1.29 |
| Iron deficiency anemia* | 8 | 1.90 ± 0.82 | 8.25 ± 2.65 | 74.85 ± 5.47 | 20.36 ± 3.54 | 4.83 ± 2.15 |
| Secondary anemia | 38 | 2.05 ± 1.28 | 7.31 ± 5.90 | 70.16 ± 9.43 | 23.75 ± 6.23 | 7.31 ± 5.90 |
| Hemodialysis | 87 | 1.23 ± 0.44 | 3.19 ± 1.42 | 66.10 ± 11.16 | 27.53 ± 7.78 | 6.24 ± 4.43 |
| Hemolytic anemia | 11 | 3.21 ± 2.17 | 10.25 ± 4.86 | 62.75 ± 11.92 | 28.43 ± 6.92 | 8.66 ± 5.41 |
| Aplastic anemia | 15 | 1.83 ± 0.74 | 4.35 ± 1.64 | 67.58 ± 8.89 | 24.22 ± 6.89 | 8.81 ± 2.37 |
| Polycythemia vera | 3 | 4.83 ± 5.60 | 5.82 ± 1.85 | 79.27 ± 4.32 | 17.57 ± 2.05 | 3.03 ± 3.09 |
| ITP | 6 | 4.26 ± 1.52 | 11.77 ± 2.87 | 57.75 ± 8.80 | 29.75 ± 5.11 | 12.33 ± 4.25 |
| ITP* | 30 | 1.77 ± 0.55 | 6.90 ± 1.80 | 69.80 ± 9.70 | 22.72 ± 6.03 | 7.33 ± 4.39 |

* Already being treated

미성숙망상적혈구의 측정이 빈혈의 여러 가지 임상적인 상태를 평가하고 분류하는데 유용하게 이용할 수 있으며,²⁻¹³⁾ 자가골수이식을 시행할 때 말초혈 조혈모세포를 채취하는 시기를 결정하는 surrogate marker로서 이용할 수 있을 것으로 보고¹⁴⁻¹⁷⁾되고 있다. 국내에서는 김명신 등¹⁸⁾이 골수이식후 생착의 조기판별을 위한 망상적혈구성숙지표(RMI)의 임상적 유용성 연구에서 조기판별의 지표로서 유용하며 적혈구계 세포의 생착상태를 예측하는데 좋은 지표가 될 것으로 결론을 얻었으며, 홍혜림 등¹⁹⁾은 빈혈 진단을 위한 망상적혈구 평균형광지수의 유용성 검토에서 빈혈질환군의 감별에 다소 유용할 것이며 종양치료후 골수내 적혈구 생성에 대한 반응 및 예후를 판정하는데 매우 중요한 지표가 될 것으로 결론을 얻었다. 그러나 이들 저자들이 사용한 지표는 미성숙도를 분류하여 조사한 것은 아니므로 미성숙도를 함께 이용하면 더욱 더 중요하고 유용한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 더 많은 연구가 있어야 하겠지만 미성숙망상적혈구의 임상적 유용성은 빈혈질환들의 분류 및 기전의 이해에 많은 도움을 줄 수 있으며, 자가골수이식의 말초혈 조혈모세포의 채취 시기의 판정과 골수 이식후 생착 여부의 판단에 유용한 정보를 줄 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Savage RA, Skoog DP, Rabinovitch A, *Analytic inaccuracy and imprecision in reticulocyte counting: a preliminary report from the College of American Pathologists Reticulocyte Project*. *Blood Cells* 11:97-112, 1985
- 2) Houwen B. *Reticulocyte maturation*. *Blood Cells* 18:167-186, 1992
- 3) Hillman RS. *Characteristics of marrow production and reticulocyte maturation in normal man in response to anemia*. *J Clin Invest* 48: 443-453, 1969
- 4) Hillman RS, Finch CA. *Erythropoiesis: Normal and abnormal*. *Semin Hematol* 4:327-336, 1967
- 5) Spanish Multicentric study Group for Hemopoietic Recovery. *Flow cytometric reticulocyte quantification in the evaluation of hematologic recovery*. *Eur Haematol* 53:293-297, 1995
- 6) Davis BH, Bigelow N, Ball ED, Mills I, Cornwell GG III. *Utility of flow cytometric reticulocyte quantification as a predictor of engraftment in autologous bone marrow transplantation*. *Am J Hematol* 32:81-87, 1989
- 7) Davies SV, Cavill I, Bentley N, et al. *Evaluation of erythropoiesis after bone marrow transplantation: Quantitative reticulocyte counting*. *Br Haematol* 81:12-17, 1992
- 8) Lazarus HM, Chahine A, Lacerna K, et al. *Kinetics of erythropoiesis after bone marrow transplant*. *Am J Clin Pathol* 97:574-583, 1992
- 9) Batjer JD, Riddell K, Fritsma GA. *Predicting bone marrow transplant engraftment by automated flow cytometric reticulocyte analysis*. *Lab Med* 25:22-26, 1994
- 10) Kuse R, *The appearance of reticulocytes with medium or high RNA content is a sensitive indicator of beginning granulocyte recovery after aplasiogenic cytostatic drug therapy in patients with AML*. *Ann Hematol* 66:213-214, 1993
- 11) Davis BH, Bigelow NC. *Flow cytometric reticulocyte quantification using thiazole orange provides clinically useful reticulocyte maturity index*. *Arch Pathol Lab Med* 113:684-689, 1989
- 12) Wells DA, Daigneault-Creech CA, Simrell CR, *Effect of iron status on reticulocyte mean channel fluorescence*. *Am J Clin Pathol* 97:130-134, 1992
- 13) Watanabe K, Kawai Y, Takeuchi K, et al. *Reticulocyte maturity as an indicator for estimating qualitative abnormality of erythropo-*

iesis. *J Clin Pathol* 47:736-739, 1994

- 14) Lesesve JF, Iacombe F, Marit G, et al. *High fluorescence reticulocytes are an indicator of bone marrow recovery after chemotherapy.* *Eur Haematol* 54:61-63, 1995
- 15) Noguerol P, Perez J. *High fluorescence reticulocytes increase in peripheral blood is the first sign of circulating stem cells after aplasia-induced chemotherapy.* *Exp Hematol*. 21:1138, 1993
- 16) Davis BH. *Immature reticulocyte fraction (IRF) : By any name, a useful clinical parameter of erythropoietic acitivity.* *Lab Hematol* 2:2-8, 1996
- 17) Remacha AF, Martino R, Sureda A, et al. *Changes in reticulocyte fractions during peripheral stem cell harvesting: Role in monitoring stem cell collection.* *Bone Marrow Transplantation*. 17:163-168, 1996
- 18) 김명신. 조석구. 김용구. 골수이식후 생착의 조기판별을 위한 망상적혈구 성숙지표의 임상적 유용성 검토. *대한임상병리학회지* 17:361-369, 1997
- 19) 홍혜림, 채석래, 박애자. 빈혈 진단을 위한 망상적혈구 평균형광지수의 유용성 검토. *대한임상병리학회지* 16:12-19, 1996