

惡性腫瘍患者의 血液凝固樣相에 關한 研究

Blood Coagulation Studies in Patients with Cancer

서울大學校 醫科大學 臨床檢査科

(指導教授: 金相仁)

朴 明 姬

緒 論

惡性腫瘍患者에서 血液凝固過程에 異常이 있다는 事實은 1865年 Trousseau(1865)가 惡性腫瘍患者에서 血栓症의 再發을 報告함으로써 알려졌으며 臍體部 및 尾部(Sproul, 1938), 肺(Fisher et al., 1951), 胃(Fish et al., 1951) 및 卵巢(Henderson, 1955)癌에서 惡性腫瘍과 關聯된 靜脈血栓症이 가장 흔히 觀察되었다. 한편 심한 出血性傾向과 纖維素原値의 低下 및 이와 關聯된 纖維素溶解 現象은 前立腺癌患者에서 많이 報告되었으며(Seale et al., 1951; Tagnon et al., 1952; Tagnon et al., 1953; Crane et al., 1955; Prout et al., 1956; Swan et al., 1957; Bergen and Schilling, 1958; Kelloch and Gallager, 1958; Rapaport and Chapman, 1959; Bredt, 1962; Brown et al., 1962; Straub et al., 1967), 이러한 樣相은 肺(Coben and Kupfer, 1958; Brown et al., 1962), 胃(Biben and Tyan, 1958; Welborn et al., 1964; Moertel et al., 1968), 大腸(Grabam et al., 1957), 臍臟(Mckay et al., 1953), 膽囊(Frick, 1956), 乳房(Brown et al., 1962), 卵巢(Mosesson et al., 1968) 등 各種 臟器의 惡性腫瘍에서 散發적으로 觀察되었다. 그러나 惡性腫瘍患者에서 臨床적으로 현저한 出血性傾向을 나타내는 例는 比較的 少數에 불과하며 一部 惡性腫瘍患者에서 보는 血液凝固檢査上的 異常은 急性 沉澱性血管內凝固의 典型的 樣相에 符合되지 않는 경우가 많다 (Eastham and Morgan, 1964; Levin and Conley, 1964; Miller et al., 1967; Davis et al., 1969; Soong and Miller, 1970; Astedt et al., 1971).

Owen 및 Bowie (1974)의 血管內凝固 및 纖維素溶解(intravascular coagulation and fibrinolysis: ICF)라는 概念은 血管內凝固現象을 보이는 患者에서의 血液凝固像의 變動을 廣範圍한 意味에서 分類한 것으로서 惡性腫瘍患者의 一部에서 觀察되는 血液凝固異常은 이러한 概念으로 說明할 수 있다. 血液凝固異常으로 因

한 出血 및 血栓症 등은 惡性腫瘍患者에서 重要的 死因이 될 수 있으며 이들의 適切한 診斷 및 治療로서 惡性腫瘍患者의 生命을 延長시킬 수 있다. 따라서 外國에서는 惡性腫瘍患者의 血液凝固에 關한 研究 및 報告가 活潑하나(Eastham and Morgan, 1964; Levin and Conley, 1964; Miller et al., 1967; Davis et al., 1969; Soong and Miller, 1970; Astedt et al., 1971; Peck and Reiquam, 1973; Owen and Bowie, 1974; Slichter and Harker, 1974; Sun et al., 1974; Sun et al., 1979); 國內에서는 이에 關한 報告가 드물다(洪 등, 1976).

著者は 韓國人 惡性腫瘍患者에서 血液凝固異常의 頻度 및 樣相을 觀察하기 위하여 通常的 凝固檢査外에 纖維素溶解能에 關한 檢査를 施行하고 數種의 血液凝固因子 및 抗트롬빈Ⅱ의 定量等 體系의 凝固檢査를 施行하여 所期의 成果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

1. 對 象

서울大學校病院 內科, 一般外科 및 婦人科에 入院하여 組織生檢, 內視鏡所見, X-線所見을 包含한 各種檢査室所見 및 手術所見 등으로 確診된 各種 惡性腫瘍患者 102例를 對象으로 하였으며 白血病患者은 對象에서 除外하였다.

患者의 年齡은 21歲에서 74歲까지였으며, 20代가 8例, 30代가 15例, 40代가 24例, 50代가 38例, 60代가 14例, 70代가 3例였으며, 性別로는 男子가 65例, 女子가 37例로 約 7對 4의 比率이었다(Table 1).

惡性腫瘍患者를 原發臟器別로 보면 胃癌 28例, 肝癌 23例, 子宮頸部癌 8例, 絨毛癌腫 3例, 大腸癌 7例, 肺癌 6例, 惡性淋巴腫 5例, 卵巢癌 4例, 乳房癌, 臍臟癌, 甲狀腺癌 및 多發性骨髓腫이 各各 2例, 上顎洞癌, 膽囊癌, 總輸膽管癌, 辜丸癌(畸形癌腫) 및 縱隔膜神經芽細胞腫이 各各 1例였으며, 原發臟器를 알 수 없는 轉移

Table 1. Age and sex distribution of patients with malignant tumor

Age(yrs.)	Male	Female	Total
20~29	4	4	8
30~39	7	8	15
40~49	17	7	24
50~59	24	14	38
60~69	11	3	14
70<	2	1	3
Total	65	37	102

Table 2. Primary sites of malignant tumor

Sites	Number
Stomach	28
Liver	23
Uterus (cervix 8, choriocarcinoma 3)	11
Colon	7
Lung	6
Malignant lymphoma	5
Ovary	4
Breast, pancreas, thyroid, multiple myeloma	2 each
Nasopharynx, gall bladder, CBD*, testis, mediastinum	1 each
Unknown primary site	5
Total	102

* CBD: common bile duct

性癌이 5例로 總 102例였다(Table 2).

組織病理所見은 生檢 및 手術等으로 63例에서 確診 되었으며 腺癌이 40例로 가장 많았고 扁平上皮癌 8例, 惡性淋巴瘤 5例, 肝細胞癌 4例, 多發性骨髓腫 및 未分化性癌이 各各 2例였으며 神經芽細胞腫 및 畸形癌腫이 各各 1例였다.

이들 對象患者中 43例에서 遠隔轉移가 있었고 21例에서 局所轉移가 있었으며 17例에서는 轉移의 증거가 없었다. 나머지 21例는 轉移與否를 確認할 수 없었으며 5例는 過去에 手術을 받은 後 再發된 例이었다. 또한 化學療法이나 放射線治療을 받은 例가 各各 13例 및 3例이었다.

正常對照群으로는 22歲에서 37歲까지의 醫科大學學生, 醫師 및 技師等 健康한 成人 52名을 選定하였으며 檢査種目에 따라 20名 내지 52名을 對象으로 하였다.

2. 方 法

各種 惡性腫瘍患者에서 全般的인 血液凝固樣相을 觀

察하기 위해 15가지의 凝固檢査法을 利用하였다(Table 3). 血小板과 血管機能에 對한 檢査로 血小板數와 出血時間, 選別檢査로 프로트롬빈時間과 活性化 部分트롬보플라스틴時間, 纖維素溶解能에 對한 檢査로 纖維素分解產物(FDP) 檢査, euglobulin溶解時間, 血漿 protamine sulfate 檢査 및 트롬빈時間(0分~60分)을 測定하였다. 纖維素原, 凝固因子 II, V, VII 및 VIII의 定量을 하였고 凝固抑制物質에 對한 檢査로 抗트롬빈 III를 測定하였다.

出血時間은 Duke法을 使用하였으며 그외의 모든 檢査는 플라스틱주사기로 組織液이 섞이지 않도록 주의하여 採血한 靜脈血을 使用하였다. 血小板數 測定은 EDTA抗凝固劑를 使用하였고 纖維素分解產物(FDP) 檢査는 트롬빈과 酵素抑制劑가 들어있는 特殊試驗管에 넣었고 그외의 모든 凝固檢査는 3.8% sodium citrate 抗凝固劑와 血液을 正確히 1:9 比率로 混合하여 使用하였다. 이와 같이 얻은 血液은 採血後 30分 以內에 2000g(3000rpm)에서 15分間 遠心沈澱하여 血小板缺乏血漿(PPP: platelet poor plasma)을 分離하였다. 纖維素原, 凝固因子 II, V, VII, VIII 및 抗트롬빈 III는 血小板缺乏血漿을 -80°C 에 冷凍保管하였다가 3週內에 檢査하였고 그외의 모든 檢査는 當일에 施行하였다. 大部分의 檢査는 kit화된 商品을 使用하였고 檢査方法은 製造會社의 指示된 方法을 그대로 施行하였다(Table 3). 그러나 血漿 protamine sulfate 檢査는 製造會社의 方法은 纖維素原에 依한 혼탁때문에 判讀上 困難한 點이 있어 Kidder等(1972)의 方法을 使用하여 最終 protamine sulfate 濃도가 0.09%되게 하고 37°C 恒溫水槽에 15分間 保溫한 後 判讀하였다. FDP檢査는 Thrombo-Wellcotest(Wellcome社)의 latex凝集法을 施行하였고 血漿은 1:5, 1:10, 1:20 및 1:40 희석액을 檢査하였고 各 희석배수에서 陽性反應은 各各 血清內 纖維素分解產物(FDP) 濃度 $10\ \mu\text{g/ml}$ 以上, $20\ \mu\text{g/ml}$ 以上, $40\ \mu\text{g/ml}$ 以上 및 $80\ \mu\text{g/ml}$ 以上에 해당한다. 트롬빈時間은 連續트롬빈時間 測定法을 變化시켜 0分 및 37°C 에서 保溫 60分後에 測定하였다. Bovine thrombin(美 DADE: American Hospital Supply社)을 使用하였고 濃도는 $7\ \text{unit/ml}$ 를 使用하여 正常對照群 血漿의 0分트롬빈時間이 10~12秒가 되도록 하였다. 프로트롬빈時間과 凝固因子 II, V 및 VII의 定量은 Electra 600(美 MLA社) 凝固自動分析機를, 活性化 部分트롬보플라스틴時間 및 凝固因子 VIII은 Coagulyzer(美 SMI社) 凝固自動分析機를 利用하여 測定하였다. 그외의 凝固檢査는 37°C 恒溫水槽에서 手動式試驗管法으로 施行하였다.

Table 3. Test items and methods

Test items	Methods: Reagents
1. Bleeding time	Duke's method
2. Platelet count*	Electronic blood cell counting
3. Prothrombin time**	Quick's one stage method: DADE-Thromboplastin C
4. Activated PTT***	Ellagic acid-activated PTT: DADE-Actin
5. FDP	Rapid latex test(Merskey et al., 1967): WELLCOME-Thrombo-Wellcotest
6. Protamine sulfate test	Kidder et al (1972): DADE-Protamine sulfate reagents
7. Euglobulin lysis time	Chakrabarti et al (1968): DADE-Euglobulin lysis reagents
8. Thrombin time (0')	Serial thrombin time, modified (Brodsky and Dennis, 1969): DADE-Bovine thrombin
9. Thrombin time (60')	Serial thrombin time, modified (Brodsky and Dennis, 1969): DADE-Bovine thrombin
10. Fibrinogen	Clauss method: DADE-Fibrinogen determination reagents
11. Factor II**	One stage method by prothrombin time: DADE-Factor II deficient substrate plasma
12. Factor V**	One stage method by prothrombin time: DADE-Factor V deficient substrate plasma
13. Factor VII**	One-stage method by prothrombin time: DADE-Factor VII deficient substrate plasma
14. Factor VIII***	One stage method by APTT: DADE-Factor VIII deficient substrate plasma
15. Antithrombin III	Two stage clotting assay (Bick et al., 1976): ORTHO-Antithrombin III assay

* TOA Automatic platelet counter, model PL-100 (TOA Medical Electronics Co., Japan)

** MLA Electra 600 (Medical Laboratory Automation Inc., U.S.A.)

*** LANCER Coagulyzer (Sherwood Medical Industries, U.S.A.)

結 果

102例 惡性腫瘍患者의 15種目 凝固檢査所見을 綜合하면 전혀 異常이 없는 경우는 3例(3%)에 不過했고 99例(97%)에서 1種目 或은 그 以上の 檢査所見에서 異常을 나타냈다. 6例(6%)는 1種目, 16例(16%)는 2種目, 10例(10%)는 3種目에서 異常을 나타냈고 4種目 以上 9種目的 異常을 보인 경우도 67例(66%)나 되었다. 이에 比해 15種目的 檢査를 한 正常對照群 20例中 1種目 或은 그 以上에 異常所見을 나타낸 경우는 10例(50%)이었고, 4種目 以上에 異常을 보인例는 없었다.

凝固檢査 15種目中 4種目 以上에서 異常所見을 보인 67例를 살펴보면 肝癌이 18例, 遠隔轉移를 同伴한 惡性腫瘍이 32例로서 大部分을 차지했으며, 어느 한 種目 檢査에도 異常을 나타내지 않은 3例는 表在性 子宮頸部癌 1例와 局所轉移를 同伴한 胃癌 2例였다.

다음 檢査種目的 結果는 Table 4, 5, 6 및 Fig. 1, 2와 같다.

1. 出血時間: 出血時間은 82例에서 測定하였던 바 7例(9%)에서 非正常的으로 延長되었다. 이들 患者의 血小板數는 3例에서 減少되었고 2例에서는 오히려 增

加되었다.

2. 血小板數: 85例의 血小板數의 平均値(平均±1 標準偏差)는 $(23.3 \pm 10.9) \times 10^4/mm^3$ 로 正常對照群의 $(21.0 \pm 4.3) \times 10^4/mm^3$ 에 比해 有意한 差異가 없었다($P=0.2$). 肺癌患者群의 平均値는 $(35.7 \pm 8.8) \times 10^4/mm^3$ 로 正常對照群에 比해 현저히 增加되었다($P<0.001$). 85例中 15例(18%)에서는 正常人 보다 血小板數가 減少되었고 17例(20%)에서는 增加되었다. 減少된 15例中 1例만이 $(1.3 \times 10^4/mm^3)$ $5 \times 10^4/mm^3$ 以下の 심각한 減少를 보였다. 血小板數의 減少는 肝癌(23例中 6例: 32%), 惡性淋巴瘤(60%) 및 最近에 化學療法를 받은 例(31%)에서 높은 頻度를 보였다.

血小板數의 增加는 肺癌(6例中 5例: 83%, 4例는 骨轉移 同伴)에서 가장 頻度가 높았고 胃癌 4例(18%), 肝癌 3例(16%) 및 大腸癌 2例(40%)에서 觀察되었다.

3. 프로트롬빈時間: 102例의 프로트롬빈時間의 平均値는 11.8 ± 1.6 秒로 正常對照群의 12.1 ± 0.8 秒에 比해 有意한 差異가 없었다($P=0.7$). 肝癌患者群은 12.7 ± 1.2 秒로 正常對照群에 比해 有意하게 延長되었고($P<0.05$), 胃癌 및 子宮頸部癌患者群에서는 各各 11.3 ± 2.0 秒 및 11.0 ± 1.4 秒로 有意하게 짧아졌다($P<0.05$).

Table 4. Results of coagulation studies in patients with malignant tumor (I)

Test	Normal subjects		Patients with cancer		P value
	No.	Mean±SD	No.	Mean±SD	
Platelet ($\times 10^4/mm^3$)	50	21.0±4.3	85	23.3±10.9	NS*
Prothrombin time (sec)	52	12.1±0.8	102	11.8±1.6	NS
Activated PTT (sec)	48	32.4±3.8	102	32.6±6.8	NS
Euglobulin lysis time (min)	22	282.7±81.8	98	257.8±113.3	NS
Thrombin time (0') (sec)	47	11.2±1.0	98	13.4±2.5	P<0.001
Thrombin time (60') (sec)	45	17.0±4.2	98	27.5±9.6	P<0.001
Fibrinogen (mg/dl)	50	231.4±30.9	100	329.6±85.4	P<0.001
Factor II (%)	20	90.1±8.6	100	92.4±19.6	NS
Factor V (%)	20	97.9±23.6	100	90.2±19.2	NS
Factor VII (%)	20	89.8±25.7	100	135.4±122.4	P<0.001
Factor VIII (%)	20	97.3±16.1	100	177.7±130.7	P<0.001
Antithrombin III (%)	20	93.6±9.7	61	88.9±20.0	NS

* NS: P value>0.1, statistically not significant.

Table 5. Results of coagulation studies in patients with malignant tumor (II)

Test	Norml range (Mean±2SD)	Abn. low		Normal		Abn. high	
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Bleeding time	1~3½ min	—	—	75	(91%)	7	(9%)
Platelet	14.0~31.0 $\times 10^4/mm^3$	15	(18%)	53	(62%)	17	(20%)
Prothrombin time	10.5~13.5 sec	23	(23%)	71	(70%)	8	(8%)
Activated PTT	26~40 sec	10	(10%)	78	(77%)	14	(14%)
FDP	<10 $\mu g/ml$	—	—	65	(64%)	37	(36%)
Protamine sulfate test	Negative	—	—	79	(81%)	19	(19%)
Euglobulin lysis time	2~6 hrs	16	(16%)	81	(84%)	—	—
Thrombin time (0')	10~13.5 sec	—	—	63	(64%)	35	(36%)
Thrombin time (60')	13.5~25.5 sec	—	—	47	(48%)	51	(52%)
Fibrinogen	170~300 mg/dl	3	(3%)	35	(35%)	62	(62%)
Factor II	70~120 %	16	(16%)	79	(79%)	5	(5%)
Factor V	60~140 %	3	(3%)	95	(95%)	2	(2%)
Factor VII	50~140 %	8	(8%)	54	(54%)	38	(38%)
Factor VIII	60~140 %	1	(1%)	54	(54%)	45	(45%)
Antithrombin III	75~113 %	17	(28%)	36	(59%)	8	(13%)

102例中 23例(23%)에서 正常보다 短縮되었고 8例(8%)에서는 延長되었다. 非正常的으로 延長된 8例는 肝癌 4例, 肝에 轉移를 일으킨 癌 2例, 膽囊癌 1例 및 多發性骨髓腫 1例였고, 이中 7例(88%)에서 FDP가 增加되었고 凝固因子 II 또는 VII 및 II, VII 모두가 減少된 例가 5例(63%)였다. 프로트롬빈時間이 10秒以下로 短縮된 23例의 凝固因子 II 와 VII은 各各 99.0±17.3% 및 158.0±83.1%로서 14秒 以上으로 延長된 8例의

76.3±15.9% 및 86.8±60.1%에 比해 모두 有意하게 높았다(P<0.001 및 P<0.01).

4. 活性化 部分트롬보플라스틴時間(APTT) : 102例의 平均値는 32.6±6.8秒로 正常對照群의 32.4±3.8秒에 比해 有意한 差異가 없었으나 胃癌患者群에서는 30.0±4.9秒로 有意하게 短縮되었다(P<0.05). 102例中 10例(10%)에서 短縮되었고 14例(14%)에서 延長되었다. 41秒 以上으로 延長된 14例中 8例(57%)에서

Table 6. Comparison of laboratory data among patients with different types of cancer

Test	Stomach Ca. (n=28)	Hepatoma (n=23)	Cervix Ca. (n=8)	Colon Ca. (n=7)	Lung Ca. (n=6)
Platelet	23.5±9.3	20.7±10.7	20.4±7.0	28.6±9.1	35.7±8.8(卄)
PT	11.3±2.0(-)	12.7±1.2(+)*	11.0±1.4(-)	11.4±1.5	11.3±1.1
APTT	30.0±4.9(-)	35.5±7.9*	29.8±3.5	32.3±5.7	30.8±0.2
ELT	210.6±115.1(-)	255.1±122.1	285.0±104.1	234.0±146.7	360.0±0.0(卄)
TT(0')	12.7±1.7(卄)	15.1±3.2(卄)*	12.4±1.5(+)	12.5±1.1(卄)	12.8±0.8(卄)
TT(60')	25.5±5.1(卄)	32.5±11.1(卄)*	22.6±6.2(+)	22.0±13.1	23.3±3.9(卄)
Fibrinogen	341.7±83.2(卄)	300.9±97.5(卄)	245.0±88.4(卄)	347.1±70.1(卄)	406.7±72.6(卄)
Factor II	99.1±11.0(卄)	78.4±22.2(-)*	100.8±7.5(卄)	102.1±13.8(+)	103.8±14.0
Factor V	94.7±15.1	90.5±22.0	85.0±11.5(-)	75.0±15.3(-)	87.0±4.0
Factor VII	156.3±72.1(卄)	86.7±43.2*	133.0±37.1(卄)	132.0±50.5(+)	166.3±94.4(+)
Factor VIII	149.0±87.7(卄)	264.8±198.6(卄)*	156.1±142.6	157.7±63.3(+)	147.5±126.6
AT III	101.2±18.7	84.0±17.9(p=0.06)	85.8±18.9	93.5±16.1	85.1±22.3
FDP>10μg/ml	25%	52%	25%	14%	17%
Prot.S.(pos)	19%	9%	38%	29%	0%

+: significantly elevated compared to normal controls

-: significantly decreased compared to normal controls

+, -, P≤0.05, 卄, --, P≤0.01, 卄; P≤0.001

*: significant difference in patients with hepatoma compared to patients with other cancer

FDP가 增加되었고 2例에서는 凝固因子 V가 減少되었 으며 2例에서는 纖維素原이 減少되었다. 25秒 以下로 短縮된 14例의 纖維素原, 凝固因子 V 및 VIII의 濃度는 各各 341.5±109.7mg/dl, 95.9±8.8% 및 223.0± 191.9%로서 41秒 以上으로 延長된 例의 283.2±95.4 mg/dl, 76.6±15.1% 및 155.7±75.9%에 比해 높은 경향을 나타냈으나 이중 凝固因子 V만 統計學的으로 有意한 차이였다(P<0.001).

5. 纖維素分解產物(FDP): 102例中, 37例(36%)에서 10μg/ml 以上(1:5稀釋에서 陽性反應)으로 增加되었 다. 이中 13例는 20μg/ml 以上, 10例는 40μg/ml 以上, 1例는 80μg/ml 以上을 나타내었다. FDP의 增加는 肝癌患者 23例中 12例(52%), 卵巢癌 4例中 2例(50%), 絨毛癌腫 3例 全例(100%) 및 胃癌患者 29例中 7例(24%)에서 있었는데 이들 胃癌患者 7例中 5例는 遠隔轉移가 있었다. 全體 癌患者中 遠隔轉移가 있는 例에서는 FDP增加率이 53%나 된데 比해 轉移가 없거나 局所轉移만을 보인 例에서는 8%로 낮았다.

6. Protamine sulfite檢査: 98例中 19例(19%)에서 陽性反應을 나타냈으며 이中 12例(63%)는 FDP도 增加되었고 7例에서는 FDP가 正常이었다.

陽性反應은 子宮頸部癌(38%), 大腸癌(29%), 胃癌 (19%) 등에서 頻도가 높는데 比해 肝癌(23例中 2例: 9%)에서는 낮았다. 遠隔轉移가 있는 例에서 陽性率

33%나 된데 比해 轉移가 없거나 局所轉移만을 보인 例에서는 3%로 낮았다.

7. Euglobulin溶解時間: 98例의 平均値가 258±113 分으로 正常對照群의 283±82分에 比해 짧았으나 統計的 有意성은 없었다(P=0.2). 胃癌患者群에서는 211± 115分으로 有意하게 短縮되었다(P<0.05). 98例中 16例 (16%)에서 2時間以下로 短縮되었는데 이中 10例는 腺 癌(胃 8例, 大腸 1例 및 卵巢 1例)이었고 4例는 肝癌 이었다.

8. 0分트롬빈時間 및 9. 60分트롬빈時間: 98例의 平均値가 0分트롬빈時間은 13.4±2.5秒, 60分트롬빈時間은 27.5±9.6秒로 正常對照群의 11.2±1.0秒 및 17.0 ±4.2秒에 比해 各各 有意하게 延長되었다(P<0.001).

트롬빈時間은 98例中 60例(61%)에서 延長되었고 0 分트롬빈時間은 35例(36%)에서 60分트롬빈時間은 51 例(52%)에서 異常所見을 보였다. 兩者 모두 延長된 경우는 26例(27%)였다. 0分 및 60分트롬빈時間의 異常은 肝癌患者(0分: 70%, 60分: 70%)에서 가장 높은 頻도로 나타났고 延長되는 程度도 가장 심하였으며 특히 肝硬變症이 同伴되었던 例에서 顕著하였다.

10. 纖維素原: 100例의 平均値가 329.6±85.4mg/dl 로 正常對照群의 231.4±30.9mg/dl에 比해 有意하게 增加되었다(P<0.001). 또한 62例(62%)에서 增加되었 고 非正常的으로 減少된 경우는 3例(3%)에 불과했

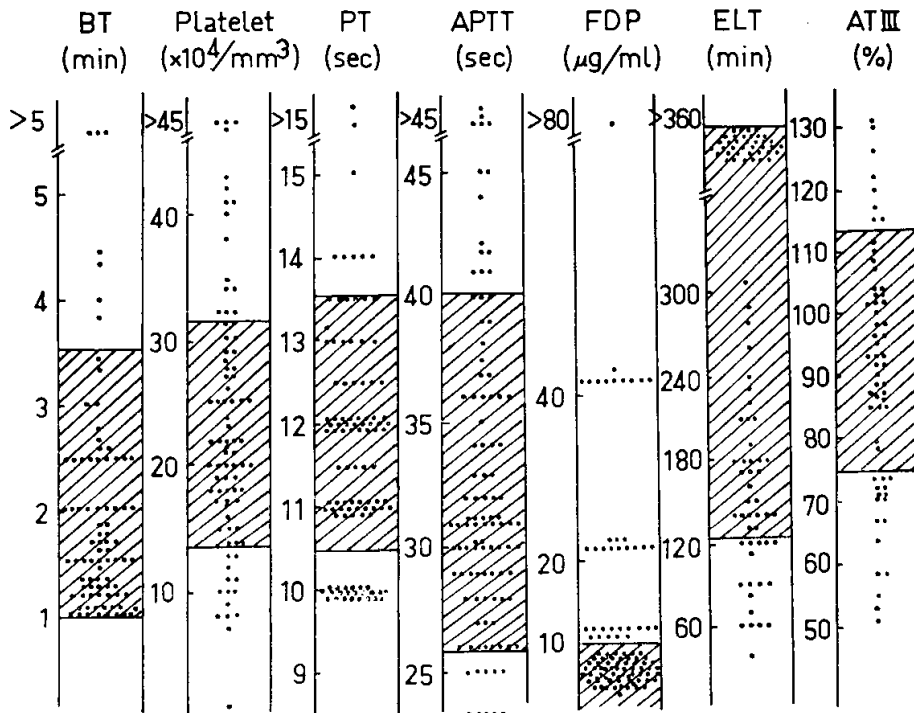


Fig. 1. Results of coagulation studies in patients with malignant tumor (I). Shaded areas indicate normal range.

다. 纖維素原 增加는 거의 大部分의 惡性腫瘍에서 觀察되었고 그 頻度는 肺癌(100%), 胃癌(74%), 子宮頸部癌(75%) 및 大腸癌(57%) 등에서 높았고 肝癌(39%)에서는 약간 낮았다. 500mg/dl 以上の 심한 增加는 胃癌 2例, 肝癌 1例 및 肺癌 1例 등 4例에서 있었다.

또한 局所 또는 遠隔轉移가 있는 例(66%)에서 轉移가 없는 例(47%)보다 增加頻도가 높았다. 減少된 3例는 多發性骨髓腫, 肝癌 및 肝轉移를 同伴한 胃癌 各各 1例였으며 100mg/dl 以下の 심한 減少는 한 例에서도 觀察되지 않았다.

11. 凝固因子 II : 100例의 平均値가 92.4±19.6%로 正常對照群의 90.1±8.6%에 比해 有意한 差異가 없었다(P=0.4). 肝癌患者群은 78.4±22.2%로 有意하게 減少되었고(P<0.005) 胃癌, 子宮頸部癌 및 大腸癌에서는 有意하게 增加되었다. 100例中 5例에서 增加되었으며 16例에서는 減少되었다. 減少를 보인 16例中 12例는 肝癌이었고 2例는 肝에 轉移된 癌, 2例는 胰臟癌 및 膽道癌이었으며 16例 全例에서 肝機能檢査에서 異常을 나타내었다.

12. 凝固因子 V : 100例의 平均値가 90.2±19.2%로 正常對照群의 97.9±23.6%에 比해 有意한 差異가 없

었다(P=0.2). 子宮頸部癌 및 大腸癌患者群에서는 各各 85.0±11.5% 및 75.0±15.3%로 正常對照群에 比해 有意하게 低下되었다(P<0.05). 凝固因子 V는 患者의 大部分에서 正常範圍에 屬했고 2例에서 增加, 3例에서 減少되었다.

13. 凝固因子 VII : 100例의 平均値가 135.4±122.4%로 正常對照群의 89.8±25.7%에 比해 현저하게 增加되었다(P<0.001). 肝癌患者群은 86.7±43.2%로 正常對照群과 有意한 差異가 없었고 그외의 다른 腫瘍에서는 大部分 有意한 增加를 보였다. 100例中 38例에서 增加되었고 8例에서 減少되었는데, 其中 6例에서는 凝固因子 II도 同時に 減少되었다. 減少를 보인 8例中 肝癌이 5例, 膽囊癌, 膽道癌 및 胃癌이 各各 1例였으며 이들 모두에서 肝機能檢査上 異常所見을 보였다. 凝固因子 VII의 增加는 胃癌, 子宮癌, 大腸癌 및 肺癌 등에서 50% 以上の 頻度로 자주 觀察되었다. 增加를 보인 경우에서도 患者에 따라 差異가 심하였으며 200% 以上으로 增加된 例가 12例였고 300% 以上이 4例였는데 胃癌, 肺癌, 肝癌 및 絨毛癌腫이 各各 1例씩이었고, 其中 肝癌 1例는 正常의 10배(1150%)나 되었다.

14. 凝固因子 VIII : 100例에서 平均 177.7±130.7%로 正常對照群의 平均 97.3±16.1%에 比해 有意하게 增

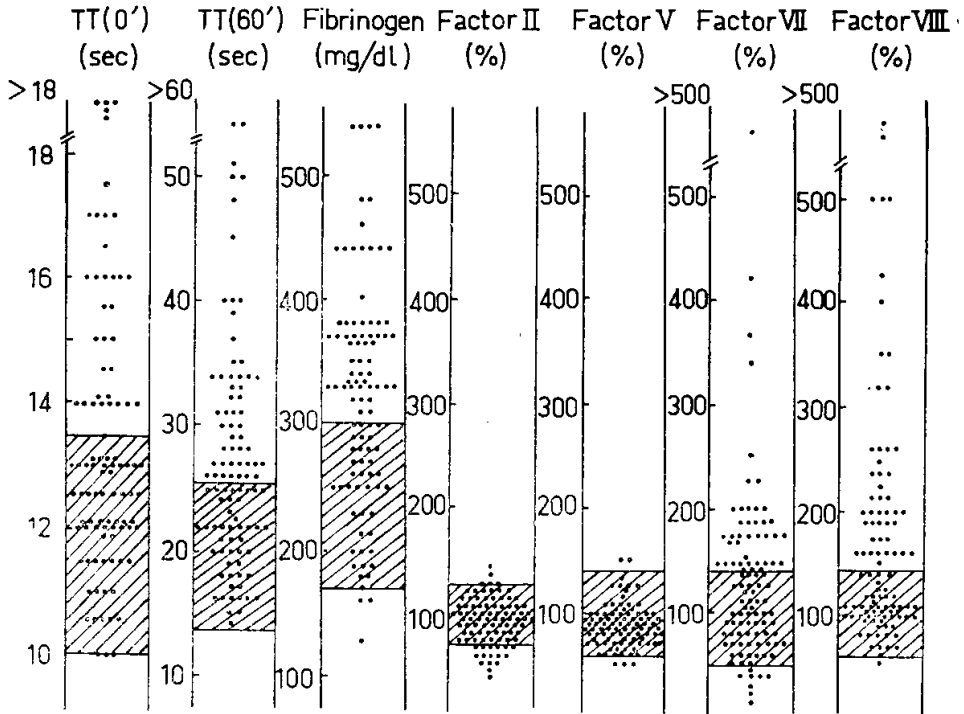


Fig. 2. Results of coagulation studies in patients with malignant tumor (II). Shaded areas indicate normal range.

加되었다($P < 0.001$). 大部分의 腫瘍에서 有意하게 增加되었고 特別히 肝癌患者群은 $264.8 \pm 198.6\%$ 로 正常對照群의 3倍 가까이 현저히 增加하였고 增加頻度(74%)도 가장 높았다.

100例中 45例는 正常보다 增加되었고 減少된 경우는 1例에 不過했으며 200% 以上으로 增加된 例가 29例였고 그中 5例는 500% 以上으로 현저한 增加를 보였는데 肝癌 3例, 胃癌 1例 및 子宮癌 1例가 이에 屬했다.

15. 抗트롬빈 III : 61例에서 測定하였으며 平均値가 $88.9 \pm 20.0\%$ 로 正常對照群의 平均 $93.6 \pm 9.7\%$ 에 비해 약간 낮으나 有意한 差異는 아니었다($P = 0.3$). 肝癌患者群은 $84.0 \pm 17.9\%$ 로 正常에 비해 低下되었다($P = 0.06$). 61例中 8例(13%)에서는 113% 以上으로 增加되었고 17例(28%)에서는 75% 以下로 減少되었다. 減少된 17例中 11例(65%)는 FDP值도 增加되었다.

惡性腫瘍의 種類에 따라 凝固檢査所見을 比較한 것은 Table 6과 같다. 다른 腫瘍에 비해 特別히 肝癌患者에서 凝固檢査上 異常所見이 빈번히 觀察되었던 바 正常對照群에 비해 프로트롬빈時間이 有意하게 延長되었고($P < 0.05$), 凝固因子 II가 有意하게 減少되었으며

($P < 0.005$), 抗트롬빈 III도 10%정도 낮았다($P = 0.06$). 肝癌患者에서는 다른 惡性腫瘍患者에 비해 프로트롬빈時間($P < 0.001$), 活性化部分트롬보플라스틴時間($P < 0.05$), 0分 트롬빈時間($P < 0.001$) 및 60分 트롬빈時間($P < 0.02$)이 各各 有意하게 延長되었고 凝固因子 II 및 VII은 有意하게 減少된 樣相을 보였다($P < 0.001$). 이에 反해 凝固因子 VIII은 平均 265%로 다른 惡性腫瘍患者의 2배 가깝게 현저히 增加되었다($P < 0.01$).

肝癌患者 中에 肝硬變症이 同伴된 13例(Table 7)에서는 正常對照群에 비해 프로트롬빈時間의 延長($P < 0.05$), 凝固因子 II의 減少($P < 0.001$), 트롬빈時間의 延長($P < 0.001$), 凝固因子 VIII의 현저한 增加($P = 0.005$) 및 抗트롬빈 III의 減少($P = 0.1$)를 보여 肝硬變症患者對照群에서 보는 凝固異常과 共通된 所見을 보였으나 進行된 肝硬變症患者 보다는 異常의 程度가 훨씬 덜 심했으며 血小板數(40%), 纖維素原(8%) 및 凝固因子 VII(31%)의 減少頻도가 肝硬變症患者(89%, 67% 및 67%)에 비해 현저히 낮았고 正常對照群과 有意한 差異가 없었다. 肝硬變症이 同伴되지 않은 肝癌患者 5例에서는 프로트롬빈時間 및 凝固因子 II의 異常이 없었고 正常對照群에 비해 트롬빈時間($P < 0.001$)

Table 7. Comparison of laboratory data between patients with hepatoma and patients with liver cirrhosis

Test	Hepatoma with L.C.* (n=13)	Hepatoma without L.C.* (n=5)	Liver cirrhosis (n=20)
Platelet	17.7±9.1	22.4±13.5	8.3±3.9(---)
PT	12.9±1.2(+)	12.0±1.2	16.3±4.1(##)
APTT	36.0±9.4	33.2±2.6	44.3±18.3(##)
ELT	232.1±121.5	264.0±132.2	198.5±138.1(-)
TT(0')	15.6±3.3(##)	14.4±2.2(##)	24.1±7.5(##)
TT(60')	36.8±8.5(##)	23.6±2.9(##)	59.9±40.7(##)
Fibrinogen	277.3±104.4	323.0±91.8(+)	146.8±62.9(---)
Factor II	68.3±14.0(---)	83.0±10.9	35.7±22.3(---)
Factor V	89.2±19.3	99.4±23.9	
Factor VII	80.7±42.5	92.4±14.7	43.0±32.6(---)
Factor VIII	210.4±145.7(##)	289.2±157.1(##)	249.9±185.7(##)
AT III	81.5±18.9(P=0.1)	80.1±13.7(P=0.06)	48.0±18.2(---)
FDP>10μg/ml	46%	40%	40%
Prot. S. (pos)	8%	0%	5%

L.C.*; Liver cirrhosis

+ ; significantly elevated compared to normal controls

- ; significantly decreased compared to normal controls

+, -, p≤0.05, ##, --; p≤0.01, ###, ---; p≤0.001

이 延長되고 纖維素原(P<0.05) 및 凝固因子 VIII(P<0.01)이 增加되었으며 抗트롬빈 III(P=0.06)는 減少되었다. 肝癌患者, 특히 肝硬變症이 同件되지 않은 例에서는 大部分 血小板數, 纖維素原 및 凝固因子 VII이 正常 또는 增加된 所見이 肝硬變症患者와의 差異였다.

胃癌患者에서는 正常對照群에 비해 프로트롬빈時間 및 活性化 부분프로트롬플라스틴時間이 有意하게 短縮되었고 euglobulin溶解時間도 有意하게 짧았다(各各 P<0.05). Euglobulin溶解時間이 非正常的으로 短縮되는 頻度가 31%(8例)로 다른 腫瘍에 비해 월등히 높았으며 이는 遠隔轉移 有無와 相關關係가 없었다.

肺癌患者에서는 血小板數增加 頻度(83%)가 높았고 平均值도 $35.7 \times 10^4/mm^3$ 로 正常對照群에 비해 有意하게 增加되었다(P<0.001). Euglobulin溶解時間은 全例에서 6時間으로 正常對照群에 비해 有意하게 延長되었다(P<0.001).

肝癌患者를 除外한 惡性腫瘍患者 79例를 FDP值가 正常인 群과 增加된 群을 區分하여 14種目 檢査值의 變動樣相을 Chi-square檢査로 比較한 結果 FDP가 增加된 癌患者群에서 프로트롬빈時間의 延長(P=0.08), protamine sulfate檢査에 陽性反應(P=0.001) 및 抗트롬빈 III의 減少(P=0.025) 등이 有意하게 높은 頻度

로 觀察되었다(Table 8).

Owen 및 Bowie (1974)의 血管內 凝固 및 纖維素溶解症候群(intravascular coagulation and fibrinolysis: ICF)에 對한 分類에 따라 FDP가 增加된 36例의 患者를 血小板數와 消耗性凝固因子인 纖維素原, 凝固因子 II, V 및 VIII을 中心으로 分類해 본 結果(Table 9), 이들 5가지 檢査值가 모두 低下된 代償不全群(decompensated ICF)에 屬하는 例는 한例도 없었다. 어느 한 種目이라도 正常으로 代償을 보인 代償群(compensated ICF)이 7例(19%)였으며 어느 한가지라도 正常보다 오히려 增加된 過代償群(overcompensated ICF)이 29例(81%)였다.

肝癌 12例 및 遠隔轉移가 있는 各種 惡性腫瘍 21例(肝癌3例 包含)가 代償群 및 過代償群의 大部分을 차지하였으며 肝癌 23例中 4例(17%)는 代償群에, 8例(35%)는 過代償群에 各各 屬하였다. 遠隔轉移를 보인 惡性腫瘍 43例中 4例(9%)는 代償群에, 17例(40%)는 過代償群에 屬하였다. 胃癌 28例中 7例(25%)만이 FDP值가 增加되었는데 그 中 5例는 遠隔轉移가 있는 例로서 遠隔轉移가 없는 胃癌의 FDP增加率은 10% 以下였다. 過代償性 血管內 凝固 및 纖維素溶解症候群에서 흔히 正常 以上으로 過代償되는 凝固因子는 纖維素原(76%), 凝固因子 VIII(66%), 血小板(25%), 凝固因

Table 8. Comparison of laboratory data between groups with normal and high FDP levels*

Test (Normal range)		FDP < 10 μ g/ml No. (%)	FDP > 10 μ g/ml No. (%)	Chi-square significance
Bleeding time (1~3½ min)	Normal	42(93%)	17(85%)	NS**
	Prolonged	3(7%)	3(15%)	
Platelet (14.0~31.0×10 ⁴ /mm ³)	Low	4(9%)	4(19%)	NS
	Normal	33(73%)	12(57%)	
	High	8(18%)	5(24%)	
Prothrombin time(10.5~13.5 sec)	Shortened	18(33%)	4(16%)	P=0.08
	Normal	35(65%)	18(72%)	
	Prolonged	1(2%)	3(12%)	
Activated PTT(26~40 sec)	Shortened	8(15%)	1(4%)	NS
	Normal	40(74%)	20(80%)	
	Prolonged	6(11%)	4(16%)	
Protamine sulfate test(Negative)	Negative	48(89%)	14(56%)	P=0.001
	Positive	6(11%)	11(44%)	
Euglobulin lysis time(2~6 hrs)	Shortened	9(18%)	4(17%)	NS
	Normal	42(82%)	20(83%)	
Thrombin time(0') (10~13.5 sec)	Normal	39(76%)	17(71%)	NS
	Prolonged	12(24%)	7(29%)	
Thrombin time(60') (13.5~25.5 sec)	Normal	28(55%)	12(50%)	NS
	Prolonged	23(45%)	12(50%)	
Fibrinogen(170~300 mg/dl)	Low	1(2%)	1(4%)	NS
	Normal	17(32%)	5(21%)	
	High	35(66%)	18(75%)	
Factor II (70~120%)	Low	4(8%)	1(4%)	NS
	Normal	48(90%)	21(88%)	
	High	1(2%)	2(8%)	
Factor V (60~140%)	Low	2(4%)	0(0%)	P=0.07
	Normal	51(96%)	22(92%)	
	High	0(0%)	2(8%)	
Factor VII (50~140%)	Low	1(2%)	2(8%)	NS
	Normal	26(49%)	14(58%)	
	High	26(49%)	8(33%)	
Factor VIII (60~140%)	Low	1(2%)	0(0%)	NS
	Normal	34(64%)	13(54%)	
	High	18(34%)	11(46%)	
Antithrombin III (75~113%)	Low	4(13%)	8(50%)	P=0.025
	Normal	21(70%)	6(38%)	
	High	5(17%)	2(13%)	

*: Patients with hepatoma were excluded. **NS: P value > 0.1, statistically not significant.

Table 9. Types of ICF in patients with malignant tumor

Types of ICF*	No. (%)	Compensated or overcompensated component				
		platelet	I	II	V	VII
Decompensated	0 (0%)					
Compensated	7 (19%)	3 (43%)	7 (100%)	4 (57%)	7 (100%)	7 (100%)
Overcompensated	29 (81%)	6 (25%)	22 (76%)	4 (14%)	2 (7%)	19 (66%)
Total	36 (100%)					

* ICF: Intravascular coagulation and fibrinolysis

子 II (14%)의 順이었고 凝固因子 V는 正常으로 代償은 잘 되나 過代償되는 例(7%)는 적었다. 凝固因子 VII은 위의 ICF分類에 考慮하지 않았으나 過代償群 29 例中 10例에서 凝固因子 VII이 正常보다 增加되었다.

考 按

102例의 惡性腫瘍患者중 97%에서 한 種目 以上の 檢査所見에 異常을 나타내었고 4種目 以上の 異常所見을 보인 例도 66%나 되었던 事實로 보아 惡性腫瘍患者에서 凝固作用의 障礙가 극히 頻繁함을 알 수 있다. 가장 頻도가 높은 異常所見은 纖維素原의 增加(62%)와 트롬빈時間의 延長(0分: 36%, 60分: 52%, 0分 또는 60分: 61%)이었으며 凝固因子 VIII(45%) 및 VII(38%)의 增加, 纖維素分解産物의 增加(36%) 및 抗트롬빈 III의 減少(28%) 順으로 자주 觀察되었다. 惡性腫瘍患者에서 纖維素原 增加의 頻도는 著者の 결과와 유사한 50% 前後로 報告되었으나(Miller et al., 1967; Brugarolas and Elias, 1973; Sun et al., 1974; Sun et al., 1979) 10%(洪 등, 1976) 내지 24%(Peck and Reiquam, 1973) 정도밖에 안되는 報告도 있다.

纖維素原이 減少된 경우는 3例(3%)에 不過였는데 0~1%(Miller et al., 1967; Peck and Reiquam, 1973; Sun et al., 1979)로 낮게 報告된 바와는 일치하는 所見이고 11%(Sun et al., 1974), 27%(洪 등, 1976) 등으로 높게 報告된 것과는 差異가 있다. 이러한 差異는 對象惡性腫瘍의 種類, 疾病의 進行程度 및 轉移有無 등의 差異에 起因하는 것으로 思料된다. Brugarolas 및 Elias(1973)의 報告에 依하면 1961例의 惡性腫瘍患者中에서 纖維素原 增加의 頻도는 腫瘍의 種類에 따라 큰 差異가 있었던 바 癌腫 및 肉腫 全體에서 43%, Hodgkin氏病에서 46%로 비교적 높았고 이에 비해 白血病 및 惡性淋巴腫에서는 19%로 낮았다. 癌腫中 肺

癌(62%) 및 子宮癌(49%)에서 特히 높은 頻도를 보인 것은 本 研究와 一致되는 所見이고 肝癌(8例中 4例) 및 胃癌은 本 研究보다 例數가 적어 比較하기 어려웠고, 大部分의 癌腫에서 30% 내지 50%의 頻도를 보였다. 또한 800mg/dl 以上の 심한 增加는 Hodgkin氏病, 肺, 腎, 卵巢 및 辜丸癌 등에서 가장 자주 나타나며 纖維素原 增加와 腫瘍의 成長速度 및 轉移 사이에는 密接한 關係가 있고 한 患者에서도 疾病이 進行됨에 따라 漸次的으로 增加된다고 하였다.

凝固因子 VIII의 增加도 23%(Sun et al., 1979)에서 75%(Amundsen et al., 1963; Miller et al., 1967)까지 報告에 따라 差異가 있다. 消耗性 凝固因子중에서 纖維素原 및 凝固因子 VIII의 顯저한 增加에 비해 凝固因子 II 및 V는 增加 頻도가 가장 낮아 각각 5%와 2%에 不過했고 이는 다른 報告에 비해 낮았다(Miller et al., 1967; Sun et al., 1979). 凝固因子 VII의 增加도 23%(Sun et al., 1979)로 報告된 바 있으며 著者の 結果와 類似하다. 凝固因子 IX, X 및 XI도 다른 凝固因子의 變化와 類似하게 상당히 넓은 範圍의 變化를 보이는 것으로 알려져 있다(Miller et al., 1967; Sun et al., 1979). 이러한 所見을 종합할 때 惡性腫瘍患者의 各種 凝固因子의 變動範圍는 매우 넓으며 상당수에서 한가지 또는 그 이상의 凝固因子가 增加되어 있는 凝固充進狀態에 있다는 것을 알 수 있다.

連續트롬빈時間(Brodsky and Dennis, 1969)은 血漿을 37°C 恒溫水槽에 保溫하며 0分에서 시작하여 每 10分間隔으로 60分까지 트롬빈時間을 측정하는 方法으로 著者는 通常의으로 시행하는 트롬빈時間(0분에 해당)과 37°C에 60分間 保溫後 트롬빈時間을 測定하였다. 通常的 트롬빈時間에 影響을 주는 因子는 심한 纖維素原의 減少나 抗트롬빈 作用을 갖는 물질 등 두 가지 뿐이며, 後者에 heparin이나 纖維素分解産物(FDP)이 속한다. 따라서 纖維素原의 低下가 없는 경우 트롬빈

시간이延長되는 것은 生體內에서 纖維素分解產物이 非正常的으로 增加되었다는 것을 意味한다. 試驗管內에서 血漿을 60分間 37°C에 保溫하는 경우 血漿內에 存在하는 plasminogen activator가 plasminogen에 作用하여 plasmin으로 活性化시키므로 試驗管內에서 纖維素溶解現象이 일어나며 이에 따른 纖維素原의 減少와 纖維素分解產物의 增加로 트롬빈時間이 延長된다. 즉 60分트롬빈 時間의 延長은 plasminogen activator 値가 增加되어 있다는 것을 意味한다(Peck and Reiquam, 1973). 0分트롬빈時間이 延長된 35例中 16例(46%)와 60分트롬빈時間이 延長된 51例中 21例(41%)에서 纖維素分解產物(FDP)이 增加되었다. 0分 및 60分트롬빈時間이 모두 延長된 26例中에서는 13例(50%)에서 纖維素分解產物이 增加되었다. protamine sulfate 檢査 陽性인 19例中 9例(47%) 및 7例(37%)에서 各各 0分 및 60分트롬빈時間이 延長되었다. 또한 肝癌患者에서 트롬빈時間의 延長이 매우 顯著하였고 그 頻度も 높아서 肝癌患者 23例中 16例(70%)에서 0分 및 60分트롬빈時間이 各各 延長되었다. 惡性腫瘍患者에서 60分트롬빈時間이 延長된 경우가 52%로서 0分트롬빈時間이 延長된 경우(36%)보다 많았으며 이는 이들 患者에서 生體內에서 生成된 FDP의 增加보다는 plasminogen activator 値의 增加가 더 흔히 檢出되는 것을 意味하고 이런 結果는 Peck 및 Reiquam(1973)의 報告(0分:12%, 60分:38%)와 類似하다. Peck 및 Reiquam (1973)에 의해 트롬빈 unit가 檢査의 感度に 重要하다는 사실이 지적되었는데 著者도 이러한 사실을 確認하였다. 트롬빈 10 unit/ml를 사용한 경우 正常對照血漿의 0分트롬빈時間이 7~9秒였고 患者 102例中 24%에서만 非正常的으로 延長되어 檢査의 感度が 낮았으며 이런 現象은 60分트롬빈時間에서 더욱 顯著하였다. 따라서 正常對照血漿의 0分트롬빈時間이 10~12秒로 나오는 것이 理想的인 트롬빈濃도로 생각되었다. 惡性腫瘍患者에서 트롬빈時間 또는 連續트롬빈 時間이 延長되는 頻도는 37% 내지 69% 등으로 報告되어 있어(Peck and Reiquam, 1973; Sun et al., 1974; 洪等, 1976; Sun et al., 1979) 著者의 結果와 類似하나 Davis等(1969)은 106例中 4例에서만 連續트롬빈時間에 異常을 檢出하였다. 이는 上記한 트롬빈의 力價 등 方法上의 差異에 의한 것으로 생각된다.

惡性腫瘍患者에서 纖維素分解產物(FDP)의 增加 頻도는 報告에 따라 約 10%(Miller et al., 1967; Davis et al., 1969; Soong and Miller, 1970)에서 約 70%까지(Astedt et al., 1971; Sun et al., 1979) 差異가 많고 特別 臨床적으로 血液凝固에 異常을 나타낸 患者

가 상당수 포함되었던 Sun等(1974)의 報告에서는 82%로 매우 높은 頻도를 나타내었다. 이러한 FDP 値의 增加 頻도의 差異는 檢査方法의 感度の 差異, 對象 惡性腫瘍의 種類와 轉移有無 또한 臨床的인 凝固障礙의 有無에 依한 것으로 思料되었다. 本研究에서는 遠隔轉移가 있는 例에서 FDP 增加率이 53%로 顯著하게 높았는데 이는 遠隔轉移가 多數 포함되었던(81%) Sun等(1979)의 報告에서 FDP 增加率이 68%로 높았던 結果 符合되는 所見이다. 特別 肝癌患者群에서 FDP 增加率이 52%로 상당히 높았는데 다른 報告들에서는 肝癌患者가 전혀 없거나 小數밖에 포함되지 않아 比較하기 어려웠다. 本研究에서는 纖維素溶解能에 關한 4種目的인 檢査, 즉 FDP 檢査, euglobulin 溶解時間, 血漿 protamine sulfate 檢査 및 트롬빈時間中에서 FDP 檢査가 트롬빈時間과 함께 가장 感도가 높은 檢査이었으며 이는 Sun等(1979)의 報告와 一致되는 所見이다.

Protamine sulfate 檢査가 처음에는 感도나 特異도가 높은 檢査로 알려져 있으나(Sanfeliipo et al., 1971; Kidder et al., 1972), 著者는 19%에서만 陽性反應을 觀察할 수 있었고 이는 Sun等(1979)의 11%와 類似하다. 纖維素分解產物의 增加와 protamine sulfate 陽性結果間에는 有意한 相關關係가 있으나 반드시 一致하지는 않는 이유는 두 方法의 感도와 特異도의 差異에 의한 것이다.

抗트롬빈 III는 生體內에 自然的으로 存在하는 凝固抑制物質로서 惡性腫瘍患者 61例中 8例(13%)에서 增加하였고, 17例(28%)에서 減少하였다. 抗트롬빈 III 値는 正常人에서는 비교적 좁은 범위의 變動을 보이며 汎發性血管內凝固症(Damus and Wallace, 1975), 肝硬變症(Hallen and Nilsson, 1964; Hedner and Nilsson, 1973), 肝癌(Bick et al., 1976) 등에서 低下되는 것으로 알려져 있다. 本研究에서 抗트롬빈 III가 FDP가 增加된 患者群에서 減少되는 例가 많았고($P < 0.05$), 肝癌患者에서 正常對照群에 비해 減少되는 傾向($P = 0.06$)을 보인 점은 위의 報告들과 一致한다. 抗트롬빈 III의 測定은 fibrinopeptide A의 放射免疫測定과 더불어 血管內凝固의 診斷을 確認하는데 아주 有用한 새로운 檢査法으로 注目を 끌고 있으며 血管內 凝固作用이 일어나는 경우 트롬빈의 生成과 함께 상당한 程度로 消耗되어 大部分에서 抗트롬빈 III 値의 減少를 나타낸다. 抗트롬빈 III는 DIC의 診斷뿐 아니라 DIC患者의 經過 追跡과 治療效果判定에 有用하다(Bick, 1978).

肝癌患者에서는 다른 惡性腫瘍患者에 비해 몇가지 特異한 樣相이 觀察되었는데 비타민-K 依存性인 凝固因子인 凝固因子 II, VII이 減少되고 트롬빈時間(0分~60

分), 프로트롬빈時間 및 活成化 部分트롬보플라스틴 時間이 延長된 所見은 肝機能 不全에 의한 것으로 說明되었다. 또한 약 50%에서 FDP가 增加되었고 凝固因子 VII이 正常對照群의 3배 가까이 현저히 增加되었으며 抗트롬빈 III는 正常對照群에 비해 減少傾向을 보였다. 凝固因子 II의 減少는 肝硬變症이 同伴된 例의 62%에서 나타난데 비해 肝硬變症이 없는 例에서는 20%밖에 안되는 것으로 보아 肝癌患者의 비타민-K 依存性 凝固因자의 減少는 肝硬變症에 의한 肝細胞機能 低下와 關聯된 것으로 理解되었다. 肝機能檢査 種目中 血清 albumin值의 低下 또는 albumin/globulin比率의 逆轉 및 bilirubin值의 增加(3.0mg/dl 以上)가 凝固因子 II, VII의 減少와 가장 密接한 相關關係가 있었으며 SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase等 酵素值는 聯關性이 別로 없었다.

一般的으로 肝硬變症이나 심한 肝炎등 肝疾患에서의 血液凝固의 異常은 肝에서 生成되는 凝固因子 II, VII, IX, X等 비타민-K 依存性 凝固因자의 減少로 特徵지워진다(Finkbiner et al., 1959; Donaldson et al., 1969; Roberts and Cederbaum, 1972). 이 외에도 凝固因子 V가 흔히 減少되며, 이들 凝固因자의 低下는 albumin值의 低下와 相關關係를 보인다고 한다(Finkbiner et al., 1959; Roberts and Cederbaum, 1972). 이 외에도 肝疾患患者에서는 흔히 몇가지 凝固作用에 異常所見이 나타나는데 肝硬變症의 경우 血小板數의 減少가 흔하며(Finkbiner et al., 1959; Donaldson et al., 1969; Roberts and Cederbaum, 1972), 특히 門脈壓이 上昇된 例에 나타난다(Donaldson et al., 1969). 本研究에서도 肝硬變症이 同伴된 肝癌患者의 大部分에서 食道靜脈瘤가 隨伴되어 門脈壓의 上昇을 나타내었고 그중 40%의 例에서 血小板減少症을 보였다.

肝癌患者의 상당수에서 FDP가 增加되고 트롬빈時間이 현저히 延長된 점과 4例(18%)에서는 euglobulin溶解時間이 短縮된 사실은 이들 患者에서 纖維素溶解能이 非正常的으로 亢進된 것을 意味한다. 이에 비해 纖維素單量體(fibrin monomer)의 檢査인 protamine sulfate檢査의 陽性率은 낮은 것으로 보아 肝癌患者에서는 血管內 凝固 보다는 一二次性 纖維素溶解가 더 흔히 發生된다고 思料된다. 一般的으로 심한 肝疾患에서는 纖維素溶解能의 增加가 흔하며(Grossi et al., 1961; Fletcher et al., 1964; Tytgat et al., 1968; Pises et al., 1973), 이는 肝機能低下에 의해 纖維素溶解抑制物質을 正常的으로 生成하지 못하거나(Grossi et al., 1961), 纖維素溶解에 關聯된 物質을 肝에서 除去하는 能力이 低下된데(Fletcher et al., 1964; Tytgat et al.,

1968) 起因한다. 肝硬變症患者의 많은 例에서 纖維素原의 代謝速度가 亢進되어 있으나(Tytgat et al., 1971; Coleman et al., 1975) 血漿纖維素原值가 低下되는 경우는 드물다(Donaldson et al., 1969; Roberts and Cederbaum, 1972). 本研究에서는 肝癌患者中에 纖維素原이 減少된 例는 1例(4%)에 불과했고 大部分 正常 또는 增加된 所見을 보였으나 進行된 肝硬變症患者 對照群에서는 2/3의 例에서 減少되었고 增加된 例는 없었다. 一部 患者에서는 纖維素原의 半減期가 짧아진 것이 heparin으로 正常化되는 것으로 보아 이러한 纖維素原의 代謝亢進狀態가 적어도 一部 患者에서는 纖維素溶解能의 增加보다는 血管內凝固作用에 依한다는 사실을 뒷받침 해 준다(Johansson, 1964; Tytgat et al., 1971).

트롬빈時間의 延長은 심한 肝疾患에서 매우 높은 頻度로 나타나는데 FDP의 增加外에 一部 患者에서는 非正常的 重合反應(polymerization)의 性狀을 나타내는 異常 纖維素原(dysfibrinogenemia)에 의한 것으로 說明된다(Palascak and Martinez, 1977). 本研究에서 肝癌 및 肝硬變症患者群에서 凝固因子 VII의 현저한 增加를 볼 수 있었는데 一部 肝疾患患者에서 凝固因子 VII이 增加됨이 報告되었고 이는 factor VII related protein (FVII_{RP})과 procoagulant VII 兩者 모두가 該當된다(Meili and Straub, 1970; Corrigan et al., 1973; Green and Ratnoff, 1974). 凝固因子 VII의 增加機轉은 확실치는 않으나 損傷된 肝에서 過多하게 放出되거나 異化作用의 低下等으로 說明하고 있다(Annotation: Br. J. Haematol., 1975).

以上の 所見을 綜合할 때 先行된 肝硬變症이 있는 肝癌患者에서 觀察되는 大部分의 凝固異常은 肝細胞損傷에 의한 肝機能低下에 起因한다고 思料되며 肝硬變症이 同伴되지 않은 肝癌患者에서는 血小板數, 纖維素原 및 凝固因子 VII이 正常 또는 增加된 점이 肝硬變症患者의 血液凝固樣相과 다른 점이었고 다른 惡性腫瘍患者에서 보는 異常과 共通된 所見이었다. 一般的으로 肝硬變症이 同伴된 肝癌患者에서도 肝機能低下에 起因한 여러 가지 凝固檢査의 異常의 程度가 進行된 肝硬變症患者에 비해 덜 심한 것은 肝硬變症의 早期에, 즉 肝細胞의 再生力이 비교적 활발한 時期에 肝癌이 發生되기 때문에 思料되며 이들 患者의 大部分에서 長期間의 先行된 肝疾患의 病歷이 없었다는 점이 이를 뒷받침해 준다.

腺癌 특히 胃癌에서 프로트롬빈時間 및 活性化部分 트롬보플라스틴時間의 短縮과 纖維素原, 凝固因子 II, VII, VIII 등의 增加는 凝固亢進狀態를 나타낸 반면 약

30%의 예에서는 euglobulin 溶解時間이 短縮되어 있어 이들 一部 腺癌患者에서는 纖維素溶解能이 增加되어 있음을 意味한다. 그러나 纖維素原値는 1例에서만 輕微한 減少가 있었을 뿐 大部分에서 增加 또는 正常範圍였고 脫纖維素症候群의 樣相은 한 例에서도 나타나지 않았다. 심한 出血性傾向과 纖維素原値의 減少를 同伴한 纖維素溶解現象은 胃癌患者에서 散發的으로 報告되었으나(Biben and Tyan, 1958; Welborn et al., 1964; Moertel et al., 1968), 胃癌患者多數를 對象으로 한 報告는 드물어 纖維素溶解 增加의 頻度を 파악하기 어려웠다. 本 研究에서는 胃癌患者에서 臨床的으로 큰 문제를 일으키지 않는 纖維素溶解現象이 상당히 빈번함을 알 수 있었다.

肺癌患者에서는 纖維素原 및 血小板增加頻도가 매우 높는데 Brugarolas 및 Elias (1973)는 血小板增加症을 同伴한 纖維素原値의 增加는 肺癌을 포함한 각종 扁平上皮癌에 가장 많다고 하여 著者の 所見과 一致하나 本 研究에서 血小板增加를 보인 肺癌 6例中 5例에서 骨轉移가 있었던 점으로 보아 骨轉移와의 聯關性 여부가 밝혀져야 된다고 생각된다.

纖維素分解產物의 增加가 纖維素溶解現象을 反映하고 이는 다시 血管內凝固에 의한다는 가정을 받아들이면 FDP가 增加된 患者는 血管內凝固 및 纖維素溶解(ICF)가 發生했다고 할 수 있다. 消耗性 凝固因子인 纖維素原, 凝固因子 II, V, VIII 및 血小板을 中心으로 ICF를 分類할 때 이들 모든 凝固因子 및 血小板의 減少를 보이는 代償不全 ICF는 한 例도 없었다. 凝固因子 한가지 또는 그 이상이 正常보다 增加되어 있는 過大償 ICF가 가장 많았고 代償 또는 過代償되는 凝固因子로 纖維素原이나 凝固因子 VIII이 많았던 사실은 Miller 등(1967), Sun 등(1974) 및 Sun 등(1979)의 報告와 一致되는 所見이다. 血小板數의 增加는 덜 현저하여 Sun 등(1974) (12%) 및 Miller 등(1967) (16%)의 報告와 類似하나 Sun 등(1979) (57%)의 報告보다는 낮다.

惡性腫瘍組織이 局所的 또는 汎發性 血管內凝固를 誘發하는 機轉에 對해서는 確實히 알려지지 않았다. 正常組織에 비해 腫瘍組織은 凝固作用을 일으킬 수 있고 흔히 病理所見上 腫瘍組織 주위에 纖維素沈着이 보이는 사실이 이를 뒷받침해 준다. 여러 種類의 腫瘍組織이 트롬보플라스틴과 유사한 作用을 나타낼 수 있고 이러한 物質이 放出되는 速度와 量에 따라 局所的 또는 汎發性 血管內凝固作用이 發生된다(Bick, 1978). 粘液性 腺癌이 가장 흔히 血栓症을 일으키는데 粘液(mucin)의 sialic acid가 非酵素的作用에 의해 凝固因

子 X을 Xa로 活性化시킨다는 사실이 밝혀졌다(Pineo et al., 1973; Pineo et al., 1974). 腺癌에서는 trypsin이 血流로 放出되어 血管內 凝固를 일으키는 것으로 알려져 있다. 出血性 傾向을 同伴하는 血管內 凝固作用을 일으키는 대표적 腫瘍은 前立腺癌으로서 腫瘍組織이 procoagulant와 유사한 作用을 갖고 있어 凝固作用을 誘發할 뿐 아니라 同時에 纖維素溶解作用을 活性化시켜 흔히 出血性傾向을 나타낸다(Seale et al., 1951; Tagnon et al., 1952; Tagnon et al., 1953; Crane et al., 1955; Prout et al., 1956; Swan et al., 1957; Bergen and Schilling, 1958; Kelloch and Gallager, 1958; Rapaport and Chapman, 1959; Bredt, 1962; Brown et al., 1962; Straub et al., 1967).

各種 惡性腫瘍患者에서 흔히 FDP의 增加와 더불어 한가지 또는 그 이상의 凝固因자의 增加를 나타내는데 Davis 등(1969)과 Miller 등(1967)은 이런 現象의 機轉에 대해 腫瘍組織의 파괴로 부디 遊離되어 나오는 트롬보플라스틴이 서서히 血流內로 放出되어 경미한 汎發性血管內凝固를 일으키고 이에 대한 代償作用으로 여러 가지 凝固因자의 過生成과 纖維素溶解作用의 增加가 나타나는 것으로 說明하였다. 이를 뒷받침하는 Kinetic study 檢査所見은 血小板과 纖維素原이 腫瘍組織內에서 消耗되고 이에 대한 代償性 生成으로 이들 因자의 交替率(turn over rate)이 增加된다는 사실로도 알 수 있다(Slichter and Harker, 1974). 肝의 纖維素原生成能力和 骨髓의 血小板生成能力은 正常보다 10배까지도 增加될 수 있는 것으로 알려져 있다(Miller et al., 1964; Harker and Finch, 1969; Miller et al., 1970). 이러한 사실을 뒷받침하는 所見으로 本 研究에서 肝轉移 및 骨轉移가 있는 예의 大部分에서 纖維素原値 및 血小板數가 正常 또는 오히려 增加된 점을 보아도 알 수 있다. 本 研究에서 外因性 凝固因자의 增加도 상당수에서 나타난 것으로 보아 血管外 腫瘍組織에서 組織트롬보플라스틴의 作用으로 凝固因子 VII이 消耗되고 이에 대한 代償性 過生成에 의해 增加될 것으로 추측된다.

실제로 各種凝固因子나 血小板等の 變化는 生成速度와 破壞速度의 平衡을 反映하는 것이므로 血管內 凝固의 速度, 纖維素溶解의 程度, 凝固因子 生成速度에 따라 여러 樣相으로 나타날 수 있고 이런 多樣한 狀態가 實驗的으로도 血管內凝固를 유발하는 速度에 따라 再現될 수 있는 사실로 보아(Cooper et al., 1971; Cooper et al., 1973; Owen et al., 1973; Slaastad and Jeremic, 1974), 惡性腫瘍을 包含한 여러 疾患에서 나타나는 血管內凝固 및 纖維素溶解症候群이 臨床的으로

로 急性型으로 부터 別 症狀이 없는 慢性型까지 있을 수 있고 또한 이에 同伴된 凝固檢査上의 異常이 多樣하게 나타날 수 있는 것은 當然하다고 하겠다.

惡性腫瘍患者에서 臨床的으로 문제가 되는 出血性 傾向 및 血栓症의 診斷은 臨床所見外에 檢査所見의 뒷받침이 必要하며 特히 抗凝固劑投與等 治療指針을 세우는데 있어서 汎發性 血管內凝固 發生與否를 確認하는 것이 重要하다. 그러나 確診에 必要한 纖維素原, 血小板 및 凝固因子들의 Kinetic study는 通常的으로 適用하기는 어렵다. 本 研究에서 各種 惡性腫瘍患者의 血液凝固樣相을 分析한 結果 이러한患者들의 凝固異常을 가장 잘 反映할 수 있는 檢査로는 纖維素源濃度, 連續트롬빈時間, 抗트롬빈 III 및 FDP檢査가 가장 重要하며, 血小板數와 프로트롬빈時間 및 Protamine sulfate 檢査도 도움이 된다. 이들 凝固檢査는 血管內凝固와 纖維素溶解의 平衡을 評價하는데 도움이 되며 이들 患者에서 臨床的으로 문제가 되는 出血 및 血栓症等의 診斷 및 治療에 指針이 될 수 있다고 思料된다.

結 論

各種 惡性腫瘍患者에서 全般的인 血液凝固樣相의 變化를 알아보기 위해 서울大學校病院에 入院한 患者中 胃癌 28例, 肝癌 23例, 子宮癌 11例, 大腸癌 7例, 肺癌 6例, 기타 惡性腫瘍 27例 等 總 102例를 對象으로 出血時間, 血小板數, 프로트롬빈時間, 活性化 部分트롬보플라스틴時間, 纖維素分解產物(FDP), Protamine sulfate檢査, Euglobulin溶解時間, 트롬빈時間(0分 및 60分), 纖維素原, 凝固因子 II, V, VII, VIII 및 抗트롬빈 III 等 15種目的 凝固檢査를 施行하여 얻은 結果는 다음과 같다.

1. 各種癌患者 102例中 約 2/3가 4種目 以上에 異常所見을 나타내었으며 纖維素原의 增加(62%), 트롬빈時間의 延長(61%), 凝固因子 VII 및 VIII의 增加(45% 및 38%), 纖維素分解產物(FDP)의 增加(36%), 抗트롬빈 III의 減少(28%) 등이 比較的 높은 頻度로 觀察되었다.

2. 纖維素分解產物(FDP)의 增加는 遠隔轉移가 없는 癌患者(8%)에 비해 遠隔轉移가 同伴된 癌患者(53%)에서 매우 높은 頻度로 나타났다. FDP가 增加된 癌患者群에서는 프로트롬빈時間의 延長, Protamine sulfate 檢査에 陽性反應 및 抗트롬빈 III의 減少등이 FDP가 正常인 癌患者에 비해 有意하게 높은 頻度로 觀察되었으며 이들 患者의 大部分에서 代償性 또는 過代償性 血管內凝固 및 纖維素溶解樣相을 보였다.

3. 肝癌患者群에서는 다른 癌患者에 비해 凝固異常의 頻度가 가장 높았고 그 程度도 심하였는데 凝固因子 II의 減少와 이에 따른 프로트롬빈時間의 延長, FDP의 增加, 트롬빈時間의 延長, 血小板數의 減少 및 抗트롬빈 III의 減少 頻度가 뚜렷이 높았고 凝固因子 VII이 正常對照群의 3배정도로 심하게 增加되었던 바 이는 主로 同伴된 肝硬變症에 의한 變化로 思料되었다. 肝硬變症이 同伴되지 않은 肝癌患者와 肝硬變症患者의 比較에서는 血小板數, 纖維素原 및 凝固因子 VII이 肝癌患者에서는 正常 또는 增加된데 비해 肝硬變症患者의 2/3以上에서 심하게 減少되었다.

4. 胃癌患者群에서는 프로트롬빈時間 및 活性化 部分트롬보플라스틴時間이 正常對照群에 비해 有意하게 短縮되었으며 纖維素原, 凝固因子 VII 및 VIII의 增加가 현저하여 凝固亢進狀態를 보였고 그중에서 約 30%의 例에서는 Euglobulin溶解時間이 短縮되어 纖維素溶解能의 增加像을 보였다.

以上の 所見을 綜合하면 惡性腫瘍患者의 大部分에서 血液凝固의 障礙를 보였고 약 1/3의 患者에서는 血管內凝固 및 纖維素溶解의 所見과 이에 隨伴된 過代償性 凝固亢進狀態를 나타내었다. 이러한 患者들의 凝固異常을 가장 잘 反映할 수 있는 凝固檢査는 纖維素原濃度, 트롬빈時間, FDP檢査 및 抗트롬빈 III檢査이며 通常的으로 施行하는 프로트롬빈時間, 血小板數測定이 외에 이들 檢査를 基本的으로 시행하는 것이 바람직하다고 思料된다.

—ABSTRACT—

Blood coagulation studies in patients with cancer

Myoung Hee Park

(Director: Professor Sang In Kim)

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Seoul National University

A study of hemostatic abnormalities in 102 randomly selected cancer patients was undertaken to evaluate the overall incidence and types of hemostatic derangements in these patients by 15 coagulation tests.

The results are as follows:

1. Majority of the patients showed one or more abnormal coagulation tests and two thirds had four or more abnormal results. Most common abnormalities were hyperfibrinogenemia (62%) and prolonged serial

thrombin time (61%) followed by elevated factor VIII (45%) and VII (38%), elevated FDP (36%) and decreased antithrombin III (28%) levels in decreasing order of frequency.

2. Patients with distant metastases (53%) more frequently had elevated FDP level compared to those without distant metastases (8%).

Patients with elevated FDP level showed much higher frequency of prolonged prothrombin time, positive protamine sulfate test and decreased antithrombin III level compared to those with normal FDP level.

Majority of the patients with increased FDP level showed laboratory features of compensated or overcompensated intravascular coagulation and fibrinolysis.

3. Patients with hepatoma revealed marked abnormalities in coagulation tests, and compared to patients with other types of cancer these patients showed significantly high frequency of prolonged prothrombin time as well as decreased factor II, elevated FDP, prolonged thrombin time, thrombocytopenia and decreased antithrombin III in addition to markedly increased factor VIII level; these abnormalities were considered to be manifestations of underlying liver cirrhosis. Hepatoma patients without underlying liver cirrhosis showed normal or elevated platelet count, fibrinogen and factor VII, whereas these were markedly decreased in two thirds of the control patients with liver cirrhosis.

4. Patients with stomach cancer had significantly shortened prothrombin time and activated partial thromboplastin time compared to normal controls, and these findings along with markedly elevated fibrinogen, factor VII and VIII suggested hypercoagulability of blood. However about 30% of the patients had abnormally shortened euglobulin lysis time, representing features of increased fibrinolysis.

REFERENCES

洪性箕, 金柄國, 李正相, 李文鎬: 各種惡性腫瘍患者에
서의 血液凝固 및 出血傾向, 大韓內科學會雜誌, 19:
1016, 1976.
Amundsen, M.A., Spittell, J.A., Jr., Thompson,

J.H., Jr. and Owen, C.A.: *Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state-Evidence for elevated levels of antihemophilic globulin. Ann. Intern. Med.*, 58:608, 1963.

Annotation: *Intravascular coagulation and the liver. Br. J. Haematol.*, 30:1, 1975.

Astedt, B., Svanberg, L. and Nilsson, I.M.: *Fibrin degradation products and ovarian tumors. Br. Med. J.*, 4:458, 1971.

Biben, R.L. and Tyan, M.L.: *Hemorrhagic diathesis in carcinoma of the stomach. A case report. Ann. Intern. Med.*, 49:917, 1958.

Bick, R.L.: *Alterations of hemostasis associated with malignancy: Etiology, pathophysiology, diagnosis and management. Sem. Thromb. Hemost.*, 5:1, 1978.

Bick, R.L., Kovacs, I. and Fekete, L.F.: *A new two-stage functional assay for antithrombin III (heparin cofactor): Clinical and laboratory evaluation. Thromb. Res.*, 8:745, 1976.

Bergen, S., Jr. and Schilling, F.J.: *Circulating fibrinolysin in a case of prostatic carcinoma with bony metastasis. Ann. Intern. Med.*, 48:389, 1958.

Bredt, J.: *Hyperfibrinolyse bei Prostatakarzinom. Blut.*, 1:22, 1962.

Brodsky, I. and Dennis, L.H.: *Evaluation of fibrinolysis in hepatic cirrhosis: Relation of serial thrombin time and euglobulin lysis time. Am. J. Clin. Pathol.*, 45:61, 1969.

Brown, R.C., Campbell, D.C. and Thompson, J.H., Jr.: *Increased fibrinolysin with malignant disease. Arch. Intern. Med.*, 109:201, 1962.

Brugarolas, A. and Elias, E.G.: *Incidence of hyperfibrinogenemia in 1961 patients with cancer. J. Surg. Oncol.*, 5:359, 1973.

Chakrabarti, R., Bielawiec, M., Evans, J.F. and Fearnley, G.R.: *Methodological study and a recommended technique for determining the euglobulin lysis time. J. Clin. Pathol.*, 21:698, 1968.

Coben, S.N. and Kupffer, H.G.: *Fibrinolysis; Report of a case and clinical review. New Engl. J. Med.*, 259:1103, 1958.

Coleman, M., Finlayson, N., Bettigole, R.E., et al.: *Fibrinogen survival in cirrhosis: Improvement by*

- "low dose" heparin. *Ann. Intern. Med.*, 83:79, 1975.
- Cooper, H.A., Bowie, E.J.W., Didisheim, P., et al.: *Paradoxical changes in platelets and fibrinogen in chronically induced intravascular coagulation. Mayo Clin. Proc.*, 46:521, 1971.
- Cooper, H.A., Bowie, E.J.W. and Owen, C.A., Jr.: *Chronic induced intravascular coagulation in dogs. Am. J. Physiol.*, 225:1355, 1973.
- Corrigan, J.J., Jr., Bennett, B.B. and Bueffel, B.: *The value of factor VIII levels in acquired hypofibrinogenemia. Am. J. Clin. Pathol.*, 60:897, 1973.
- Crane, J.J., Ware, A.G. and Hamilton, J.: *Spontaneous afibrinogenemia in cancer of prostate. Report of two cases. J. Urol.*, 73:379, 1955.
- Damus, P.S. and Wallace, G.A.: *Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha 2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. Thromb. Res.*, 6:27, 1975.
- Davis, R.B., Theologides, A. and Kennedy, B.J.: *Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and nonmalignant diseases. Ann. Intern. Med.*, 71:67, 1969.
- Donaldson, G.W.K., Davis, S.H., Darg, A. and Richmond, J.: *Coagulation factors in chronic liver disease. J. Clin. Pathol.*, 22:199, 1969.
- Eastham, R.D. and Morgan, E.H.: *Plasma hypercoagulability in patients with carcinoma and after haemorrhage. Lancet*, 2:543, 1964.
- Finkbinder, R.B., McGovern, J.J., Goldstein, R. and Bunker, J.P.: *Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. Am. J. Med.*, 26:199, 1959.
- Fish, C., Jones, A.W. and Gambill, W.D.: *Acute thrombophlebitis associated with carcinoma of stomach. Gastroenterology*, 18:290, 1951.
- Fisher, M.M., Hochberg, L.A. and Wilensky, N.D.: *Recurrent thrombophlebitis in obscure malignant tumor of lung-Report of 4 cases. J.A.M.A.*, 147:1213, 1951.
- Fletcher, A.P., Biederman, O., Moore, D., et al.: *Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: Its causes and consequences. J. Clin. Invest.*, 43:681, 1964.
- Frick, P.G.: *Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. Acta Haemat. (Basel)*, 16:11, 1956.
- Grabam, J.H., Emerson, C.P. and Anglem, T.J.: *Postoperative hypofibrinogenemia; Diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. New Engl. J. Med.*, 257:101, 1957.
- Green, A.J. and Ratnoff, O.D.: *Elevated antihemophilic factor (AHF, factor VIII) procoagulant activity and AHF-like antigen in alcoholic cirrhosis of the liver. J. Lab. Clin. Med.*, 83:189, 1974.
- Grossi, C.E., Moreno, A.H. and Rousselot, L.M.: *Studies on spontaneous fibrinolytic activity in patients with cirrhosis of the liver and its inhibition by epsilon amino caproic acid. Ann. Surg.*, 153:383, 1961.
- Hallen, A. and Nilsson, I.M.: *Coagulation studies in liver diseases. Thromb. Diath. Haemorrh.*, 11:51, 1964.
- Harker, L.A., and Finch, C.A.: *Thrombokinetics in man. J. Clin. Invest.*, 48:963, 1969.
- Hedner, U. and Nilsson, I.M.: *Antithrombin in a clinical material. Thromb. Res.*, 3:631, 1973.
- Henderson, P.H., Jr.: *Multiple migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. Am. J. Obstet. Gynec.*, 70:452, 1955.
- Johansson, S.A.: *Studies on blood coagulation factors in case of liver cirrhosis: Remission of hemorrhagic tendency on treatment with heparin. Acta Med. Scand.*, 175:177, 1964.
- Kelloch, J.A. and Gallagber, N.: *Metastatic carcinoma of the prostate and bleeding. Brit. Med. J.*, 11:487, 1958.
- Kidder, W.R., Logan, L.J., Rapaport, S.I. and Patch, M.J.: *The plasma protamine paracoagulation test: Clinical and laboratory evaluation. Am. J. Clin. Pathol.*, 58:675, 1972.
- Levin, J. and Conley, C.L.: *Thrombocytosis associated with malignant disease. Arch. Intern. Med.*, 114:497, 1964.
- McKay, D.C., Mansell, H. and Hertig, A.T.: *Carcinoma of the body of the pancreas with fibrin thrombosis and fibrinogenopenia. Cancer*, 6:862,

- 1953.
- Meili, E.O. and Straub, P.W.: *Elevation of factor VIII in acute fatal liver necrosis. Thromb. Diath. Haemorrh.*, 24:161, 1970.
- Merskey, C., Johnson, A.J., Kleiner, G.J. and Wohl, H.: *The defibrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis. Br. J. Haematol.*, 13: 528, 1967.
- Miller, L.L., Hanavan, H.R., Titthasiri, N., et al.: *Dominant role of the liver in biosynthesis of the plasma proteins with special reference to the plasma mucoproteins (seromucoïd), ceruloplasmin and fibrinogen. Adv. Chem. Ser.*, 44:17, 1964.
- Miller, L.L. and John, D.W.: *Factors influencing net fibrinogen biosynthesis by the isolated perfused rat liver. Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.*, 39: 127, 1970.
- Miller, S.P., Sanchez-Avalos, J., Stefanske, T., et al.: *Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. Cancer*, 20:1452, 1967.
- Moertel, C.G., Reitemeiner, R.J. and Habn, R.G.: *Therapy of advanced gastrointestinal cancer with 1-3-bis (2-chlorethyl)-1-nitrosourea (BCNU). Clin. Pharmacol. Ther.*, 9:652, 1968.
- Mosesson, M.W., Colman, R.W. and Sherry, S.: *Chronic intravascular coagulation syndrome: Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate (Cryofibrinogen). New Engl. J. Med.*, 278:815, 1968.
- Owen, C.A., Jr. and Bowie, E.J.W.: *Chronic intravascular coagulation syndromes, a summary. Mayo Clin. Proc.*, 49:673, 1974.
- Owen, C.A., Jr., Bowie, E.J.W. and Cooper, H.A.: *Turnover of fibrinogen and platelets in dogs undergoing induced intravascular coagulation. Thromb. Res.*, 2:251, 1973.
- Palascak, J.E. and Martinez, J.: *Dysfibrinogenemia associated with liver disease. J. Clin. Invest.*, 60: 89, 1977.
- Peck, S.D. and Reiquam, C.W.: *Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: Supportive evidence. Cancer*, 31:1114, 1973.
- Pineo, G.F., Brain, M.C. and Gallus, A.S.: *Tumors, mucus production, and hypercoagulability. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 230:262, 1974.
- Pineo, G.F., Regorczy, F. and Hatton, M.W.C.: *The activation of coagulation by extracts of mucin: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas. J. Lab. Clin. Med.*, 82:255, 1973.
- Pises, P., Bick, R. and Siegel, B.: *Hyperfibrinolysis in cirrhosis. Am. J. Gastroenterol.*, 60:280, 1973.
- Prout, G.R., Siegel, M., Clifton, E.E. and Whitmore, W.F., Jr.: *Hemorrhagic diathesis in patients with carcinoma of prostate. J.A.M.A.*, 160:840, 1956.
- Rapaport, S.I. and Chapman, C.G.: *Coexistent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in a patient with prostatic carcinoma. Am. J. Med.*, 27:144, 1959.
- Roberts, H.R. and Cederbaum, A.I.: *The liver and blood coagulation: Physiology and pathology. Gastroenterology*, 63:297, 1972.
- Sanfelippo, M.J., Stevens, D.J. and Koenig, R.R.: *Protamine sulfate test for fibrin monomers. Am. J. Clin. Pathol.*, 56:166, 1971.
- Seale, R.A., Jampolis, R.W. and Bargaen, J.A.: *Clotting defect in the presence of metastatic carcinoma of the prostate. Case report. Surg. Clin. N. Amer.*, 29:1111, 1951.
- Slaastad, R.A., and Jeremic, M.: *The laboratory diagnosis of low-graded disseminated intravascular coagulation: a study in rabbits. Scand. J. Haematol.*, 11:50, 1974.
- Slichter, S.J. and Harker, L.A.: *Hemostasis in malignancy. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 230:252, 1974.
- Soong, B.C.F. and Miller, S.P.: *Coagulation disorders in cancer. III. Fibrinolysis and inhibitors. Cancer*, 25:867, 1970.
- Sproul, E.E.: *Carcinoma and venous thrombosis—The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. Am. J. Cancer*, 34:566, 1938.
- Straub, P.W., Riedler, G. and Frick, P.G.: *Hypofibrinogenemia in metastatic carcinoma of the prostate: Suppression of systemic fibrinolysis by heparin. J. Clin. Pathol.*, 20:152, 1967.
- Sun, N.C.J., Bowie, E.J.W., Kazmier, E.J., et al.: *Blood coagulation studies in patients with cancer. Mayo Clin. Proc.*, 49:636, 1974.
- Sun, N.C.J., McAfee, W.M., Hum, G.J. and Weiner,

- J.M.: *Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part 1. Coagulation studies. Am. J. Clin. Pathol.*, 71:10, 1979.
- Swan, H.T., Wood, K.F. and Daniel, D.: *Dangerous bleeding associated with carcinoma of prostate. Brit. Med. J.*, 1:495, 1957.
- Tagnon, H.J., Schulman, P., Whitmore, W.E. and Leone, L.A.: *Prostatic fibrinolysin: Study of a case illustrating role in hemorrhagic diathesis of cancer of the prostate. Am. J. Med.*, 15:875, 1953.
- Tagnon, H.J., Whitmore, W.F., Jr. and Schulman, P.: *Fibrinolysin in metastatic cancer of the prostate. Cancer*, 5:9, 1952.
- Trousseau, A.: *In Clinique Medicale de l'Hotel-Dier de Paris. Vol. 3, Second ed. Paris, Balliere. 1865.*
- Tytgat, G.N., Collen, D. and Verstraete, M.: *Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. J. Clin. Invest.*, 50:1690, 1971.
- Tytgat, G., Collen, D., De Vreker, R. and Verstraete, M.: *Investigations on the fibrinolytic system in liver cirrhosis. Acta Haematol. (Basel)*, 40:265, 1968.
- Welborn, J.K., Brennan, M.J. and Hathaway, J.C., Jr.: *Acute fatal fibrinolysis with gastric carcinoma. Am. J. Surg.*, 108:344, 1964.