

폐암 환자에서 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 이상

연세대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실¹

김형중 · 김은숙 · 안철민 · 김성규 · 이원영 · 송경순¹

아주대학교 의과대학 내과학교실

박광주

서 론

대상 및 방법

종양 질환에서 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 이상 경향이 있다는 사실이 널리 알려져 있으며^{1,2)}, 이런 소견을 조기에 발견하는 것은 악성 질환에서 불수 있는 출혈 및 혈전색전증에 대한 적절한 치료를 위해 중요하다. 폐암은 이런 합병증이 가장 흔한 종양으로³⁾ 보고자에 따라 20%에서 95%까지 혈액 응고 이상을 반영하는 인자의 증가를 보고하였다^{4,5)}.

이런 현상의 기전으로는 종양 세포에서 직접 또는 종양 항원에 의해 자극받은 단핵구 세포나 대식 세포에서 단백질 분해효소인 종양 응고 전구물질(cancer procoagulant)을 분비하여 응고 인자 X를 활성화시키고 이에 따른 섬유소 용해계의 활성화를 초래하는 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 한편 종양 조직에서 미세혈관내에 tumor-thrombus complex나 범발성의 fibrin 침착 등 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 활성화의 근거를 볼 수 있으며³⁾ 이런 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 활성화는 임상적⁸⁻¹⁰⁾ 혹은 실험적¹¹⁾으로 종양의 확산(spread) 및 침습(invasiveness)에 작용하는 것으로 알려져 있다.

이에 저자들은 최근 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 상태를 비교적 예민하게 반영하는 것으로 알려져 있는 thrombin-antithrombin III complex(TAT) 및 plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC)을 폐암 환자에서 측정하여 폐암에서 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 상태를 평가하고, 조직형별, 병기별, 그리고 원격 전이 유무에 따른 차이를 조사하여 임상적 유용성을 알아보려 한다.

1. 대상

1996년 6월부터 1997년 4월까지 영동세브란스 병원에서 조직생검을 통하여 폐암으로 진단 받은 62예와 정상 성인 20예를 대상으로 하였으며 평균 연령은 폐암 환자군이 62.6±11.5 세, 정상 대조군이 32.4±5.7 세 이었다. 병기의 결정은 수술을 시행한 예에서는 병리적으로, 그 외는 방사선학적 소견에 의거하여 하였다. 조직형별로 비소세포암이 50예(상피세포암 26예, 선암 24예 대세포암 2예) 소세포암이 12예 이었다. 비소세포암 50예의 병기 결정은 The International Staging System for Lung Cancer¹²⁾에 의하였으며 T1-3 23예, T4 27예 이었고 원격 전이가 없는 경우 32예, 전이가 있는 경우 18예 이었으며 I 병기 2예, II 병기 2예, IIIa 병기 9예, IIIb 병기 19예, IV 병기 18예 이었다. 소세포암 12예 중 제한기 5예, 전이기 7예 이었다 (Table 1). 모든 대상 환자는 임상적으로 심혈관계 질환, 임신, 간질환, 패혈증이 있는 경우나 warfarin 등의 혈액 응고계에 영향을 주는 약제를 사용한 경우는 제외하였다.

2. 방법

가. Thrombin-antithrombin III(TAT) 및 plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex(PIC)의 측정

오전 9 시경 안정 상태에서 sodium citrate가 들어있는 진공 시험관에 정맥혈 4.5 ml를 채취하여 2시간 이내에 4℃에서 1500 g (3000 rpm)로 10 분간 원심 분리 하여 상층액을 취하여 -70℃의 냉동고 보관후 3개월 이내에

접 수 : 1997년 6월 13일
봉 과 : 1997년 11월 25일

Table 1. The Characteristics of Patients with Lung Cancer

Cell Type	Cases
Non-small cell lung cancer(NSLC)	50
Squamous cell carcinoma	26
Adenocarcinoma	24
Large cell carcinoma	2
Small cell carcinoma(SCLC)	12
Stage of non-small cell lung cancer	
T1-3	23
T4	27
Stage I - IIIa	13
IIIb	19
IV	18
Metastasis (-)	30
Metastasis (+)	20
Stage of small cell lung cancer	
Limited stage	7
Extensive stage	5

검사를 시행하였다. 혈장내 TAT는 Enzygnost- TAT kit (Behringwerke, Marburg, Germany)를 이용하여 효소 면역법(ELISA)으로 측정하였다. 검체 (혈장 50 μ L)를 well에 넣어주면 well에 부착되어 있는 항 트롬빈 항체가 검체에 존재하는 TAT와 결합하고 여기에 AT-III에 대한 항체 (peroxidase 함유)를 첨가하면 AT-III의 항원 결정자와 결합하게 되고 여기에 발색 시약 (o-phenylenediamine dihydrochloride)을 넣어준 후 30분간 반응 시키고 반응 정지액(0.5 N sulphuric acid)을 첨가한 후 한 시간 이내에 발색 정도(분광광도계 ELISA processor, 492 nm)를 측정하였다. 혈장 PIC도 Enzygnost-PIC kit(Behringwerke, Marburg, Germany)를 이용하여 효소면역법(ELISA)으로 TAT 측정과 유사한 방법으로 측정하였다.

나. Fibrinogen, D-dimer, Antithrombin-III 측정

Fibrinogen은 fibrinogen reagent(Diagnostica Stago®, Asnières, France)을 이용하여 Clauss 방법으로 측정하였고, D-dimer는 latex 응집법인 D-Di Test (Diagnostica Stago®, Asnières, France)로 측정하였으며 Antithrombin-III는 색소 발색법인 Stachrom Antithrombin-III kit (Diagnostica Stago®, Asnières, France)를 이용하여 측정하였다.

다. 결과 분석

환자군과 정상 대조군 각각의 검사 자료에 대한 통계 분석은 개인용 컴퓨터 프로그램인 SPSS/PC(+)를 이용하였다. 측정치는 평균±표준편차로 표기하였으며, 환자군과 정상 대조군의 TAT 및 PIC 비교는 Student's t-test를 이용하여 통계적 유의성을 알아 보았고, 폐암 환자에서 각 군간의 비교는 Kruskal-Wallis one-way ANOVA와 Mann-Whitney test를 이용하였으며, TAT 및 PIC와 혈소판, PT, aPTT, 섬유소원, D-dimer 및 AT-III 등과의 상관성 비교는 Pearson's correlation analysis를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미있다고 판정하였다.

결 과

1. 정상 대조군 및 폐암 환자에서의 TAT, PIC 측정 결과

폐암 환자의 TAT 농도는 6.4 ± 4.8 ng/mL, PIC 농도는 627.1 ± 324.7 ng/mL 이었으며 정상 대조군의 TAT 농도는 2.8 ± 1.2 ng/mL, PIC 농도는 240.4 ± 69.7 ng/mL 으로 TAT와 PIC 모두 폐암 환자에서 정상 대조군에 비해 통계학적으로 의미있게 증가되어 있었다($P < 0.01$). 한편 폐암 환자군과 정상 대조군 사이에 TAT와 PIC의 비는 의미있는 차이가 없었다(Fig. 1, Table 2).

2. 폐암 환자의 조직형에 따른 TAT, PIC 의 비교

폐암 환자에서 조직형에 따른 비교는 비소세포암의 TAT 농도는 7.0 ± 5.1 ng/mL, PIC 농도는 649.1 ± 342.8 ng/mL이었으며 소세포암의 TAT 농도는 6.4 ± 4.3 ng/mL, PIC 농도는 535.5 ± 223.6 ng/mL으로 TAT와 PIC 모두 두 군간에 의미있는 차이가 없었다. 비소세포암에서 상피세포암의 TAT 농도는 7.6 ± 5.6 ng/mL, PIC 농도는 704.0 ± 368.7 ng/mL이었으며 선암의 TAT 농도는 6.4 ± 4.5 ng/mL, PIC 농도는 589.6 ± 308.9 ng/mL으로 TAT와 PIC 모두 두 군간에 의미 있는 차이가 없어 폐암의 조직형에 따른 각 군간 차이는 없었다(Table 3).

3. 폐암 환자의 병기에 따른 비교

비소세포암에서 T1-3의 TAT 농도는 6.0 ± 4.0 ng/mL, PIC 농도는 732.8 ± 381.1 ng/mL이었으며 T4의 TAT 농도는 7.8 ± 5.7 ng/mL, PIC 농도는 577.8 ± 296.0 ng/mL으로

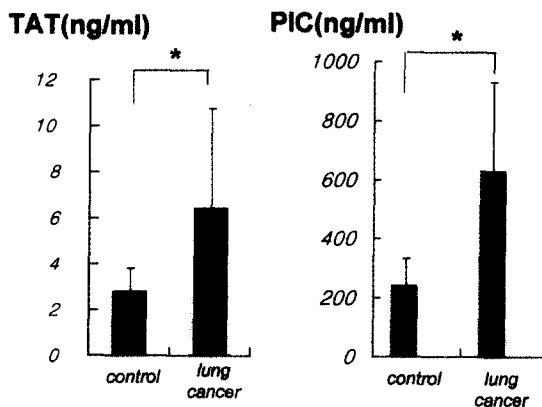


Fig. 1. The concentrations of plasma thrombin-anti-thrombin III(TAT)and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex(PIC) in control subjects and patients with lung cancer (* : $p < 0.05$).

Table 2. The Concentration of Plasma TAT and PIC and the Ratio between TAT and PIC in Control Subjects and Cancer Patients.

	Control subjects	Cancer Patients	P
TAT(ng/mL)	2.8 \pm 1.2	6.4 \pm 4.8	<0.001
PIC(ng/mL)	240.4 \pm 69.7	627.1 \pm 324.7	<0.001
TAT/PIC	0.012 \pm 0.004	0.013 \pm 0.01	0.74

Table 3. The Concentration of Plasma TAT and PIC and the Ratio between TAT and PIC in Patients with Lung Cancer according to Histologic types.

Cell type	No.	TAT(ng/mL)	PIC(ng/mL)	TAT/PIC
Non-small cell cancer	50	7.0 \pm 5.1	649.1 \pm 342.8	0.013 \pm 0.011
Squamous cell	26	7.6 \pm 5.6	704.0 \pm 368.6	0.014 \pm 0.013
Adenocarcinoma	22	6.4 \pm 4.5	589.6 \pm 308.9	0.012 \pm 0.007
Large cell	2	4.7 \pm 2.3	590.2 \pm 442.5	0.009 \pm 0.003
Small cell lung cancer	12	6.4 \pm 4.3	535.5 \pm 223.6	0.012 \pm 0.007

Table 4. The Concentration of Plasma TAT and PIC and the Ratio between TAT and PIC in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer according to Stage and Metastasis.

	No.	TAT(ng/mL)	PIC(ng/mL)	TAT/PIC
T1-3	23	6.0 \pm 4.0	732.8 \pm 381.1	0.011 \pm 0.007
T4	27	7.8 \pm 5.7	577.8 \pm 296.0	0.014 \pm 0.011
Stage I - IIIa	13	5.9 \pm 3.5	768.3 \pm 498.2	0.010 \pm 0.006
IIIb	19	6.7 \pm 6.0	555.9 \pm 272.9	0.014 \pm 0.011
IV	18	8.1 \pm 5.0	694.9 \pm 369.6	0.015 \pm 0.011
Metastasis (-)	30	5.9 \pm 4.9	635.8 \pm 337.1	0.011 \pm 0.006
Metastasis (+)	20	8.5 \pm 5.6	669.2 \pm 358.9	0.015 \pm 0.013

TAT와 PIC 모두 두 군간에 의미있는 차이가 없었다 (Table 4). I-III_a 병기의 TAT 농도는 5.9 \pm 3.5 ng/mL, PIC 농도는 768.3 \pm 498.2 ng/mL, III_b 병기의 TAT 농도는 6.7 \pm 6.0 ng/mL, PIC 농도는 555.9 \pm 272.9 ng/mL, IV 병기의 TAT 농도는 8.1 \pm 5.0 ng/mL, PIC 농도는 694.9 \pm 369.6 ng/mL 으로 TAT와 PIC 모두 세 군간에 의미있는 차이가 없었다(Table 4). 원격 전이가 없는 군의 TAT 농도는 5.9 \pm 4.9 ng/mL, PIC 농도는 635.8 \pm 337.1 ng/mL이었으며 원격 전이가 있는 군의 TAT 농도는 8.5 \pm 5.6 ng/mL, PIC 농도는 669.2 \pm 358.9 ng/mL으로 TAT와 PIC 모두 두 군간에 의미있는 차이가 없었다(Table 4).

4. 비소세포암 환자의 원격 전이 유무에 따른 지혈 인자의 비교와 TAT 및 PIC 와 이들 인자간의 상관 관계

비소세포암 환자에서 원격 전이가 없는 군과 있는 군에서 PT, aPTT, antithrombin-III는 모두 정상범위였으며 섬유소원 및 D-dimer는 두 군 모두 정상에 비해 의미있게 증가되어 있었으나 양 군간에 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다. 폐암 환자에서 TAT와 PIC 사이에도 상관 관계($r=0.11$, $p>0.05$)가 없었으며 이들과 다른 지혈 인자 사이에도 상관 관계가 없었다.

고 찰

악성 질환에서 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 이상 경향이 알려져 있으며¹⁻²⁾, 이런 이상은 종양 발생 부위, 조직형별, 병기 및 전이 유무에 따라 빈도가 다르게 나타나며 폐암의 경우 임상적 이상 소견이 25%까지 보고되고 있다³⁾.

Thrombin-antithrombin III complex(TAT)는 활성화된 thrombin과 그의 생리적 억제 인자인 antithrombin-III의 acyl 복합체로 응고 항진 상태를 조기에 알아 볼수 있는 지표로 알려져 있으며^{13, 14)} Kemkes-Matthes등¹⁵⁾은 폐암 환자에서 TAT, antithrombin-III, protein C, 및 factor IX_a-antithrombin을 측정 비교한 결과 TAT가 다른 인자들에 비해서 의미있게 증가 되었다고 보고하였다. 본 연구에서 폐암 환자군의 TAT는 6.4 ± 4.8 ng/mL, 정상 대조군의 TAT는 2.8 ± 1.2 ng/mL으로 폐암 환자군에서 의미있는 증가를 보였으며 폐암 환자 62예중 43예(69%)에서 정상 대조군에 비해 TAT가 증가되었다. 따라서 폐암 환자에서 혈액 응고계의 임상적 이상 소견이 없어도 약 69% 정도에서 잠재성(subclinical)의 혈액 응고계 활성화 소견을 관찰하였으며 이런 결과는 빈도에 차이는 있지만 Gabazza등⁵⁾이 폐암의 제한기(I, II, III_a 병기) 환자의 95.2% 확장기(III_b, IV 병기) 환자의 83.3% 및 96%에서 TAT 증가를 관찰한 보고와 일치하는 소견이다.

Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC)는 섬유소 용해계의 주 단백질효소인 plasmin과 그의 저해물질인 α_2 -plasmin inhibitor와의 복합체로서 혈중 plasmin의 동태, 즉 섬유소 용해계의 활성을 파악하기 위한 지표가 된다. Plasmin은 정상 상태에서 효소 활성이 없는 plasminogen으로 혈중을 순환하고 있으나 plasminogen activator(u-PA 및 t-PA)에 의해 활성형 효소인 plasmin으로 된다¹⁶⁾. PIC의 혈중 반감기는 12 시간이고 간기능의 영향을 거의 받지 않는다. 종양 질환에서 섬유소 용해계의 활성화 기전은 종양 세포, 대식 세포 및 내피 세포로부터 분비되는 u-PA 등에 의한 활성화¹⁷⁾ 혹은 응고 기전의 활성화에 따른 보상 기전으로 활성화되는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Plasmin은 laminin, fibronectin, proteoglycan 등 세포외 기질(extracellular matrix)을 분해하는 기능을 가지므로 종양의 확산(spread), 침습(invasiveness) 및 전이(metastasis)에 작용하는 것으로 알려져 있으며^{11, 17)}

종양 조직내에서 섬유소 용해의 활성화를 관찰하여 종양의 침윤 정도와 관계함을 보고하였다¹¹⁾. 한편 plasminogen activator의 작용을 억제하는 plasminogen activator inhibitor(PAI)는 cytokine, EGF- β 등의 성장인자 및 호르몬 등에 의해 종양 조직내에서 과 생성되는 것으로 알려져 있으며 u-PA에 의한 섬유소 용해계의 활성을 억제하여 종양 세포의 파괴를 방어하고 신생 혈관의 형성을 촉진하여 종양의 성장과 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며¹⁷⁾ 종양 조직¹⁹⁾ 및 혈중에 PAI-1이 증가한다고 알려져 있다^{19, 21)}.

Harpel등²⁰⁾이 폐암 환자에서 PIC가 섬유소원, 섬유소원-섬유소분해산물보다 의미있게 증가함을 보고하였으며 본 연구에서 폐암 환자군의 PIC 627.1 ± 324.7 ng/mL으로 정상 대조군의 PIC 240.4 ± 69.7 ng/mL에 비교하여 의미있는 증가를 보였으며 폐암 환자 62예중 22예(35%)에서 정상 대조군에 비해 PIC가 증가되었다. 이런 결과는 빈도에 차이는 있지만 Gabazza등⁵⁾이 폐암의 제한기(I, II, III_a 병기) 환자의 52.4%, 확장기(III_b, IV 병기) 환자의 33.3% 및 58%에서 PIC 증가를 관찰한 보고와 일치하는 소견이다

최근 TAT 및 PIC의 종양 질환의 조직학적 형태^{8, 22)} 및 원격 전이⁵⁾의 유무에 따른 의미를 보고하였으나 본 연구 결과에서는 조직학적 형태, 병기별 및 원격 전이의 유무에 따른 차이점을 관찰할 수 없었다. 이런 결과 차이를 설명하기 위하여 폐암 조직의 면역조직학적(immunohistochemical stain) 검사를 통한 TAT 및 PIC의 종양 조직 및 인접 조직에서의 발현과 이에 따른 혈장내 TAT 및 PIC 농도에 관한 비교 연구를 통하여 국소부위에서 TAT 및 PIC의 발현이 혈장내에 미치는 연구가 필요하리라고 사료된다.

폐암에서 Gabazza등⁵⁾은 TAT와 PIC의 높은 상관관계($r=0.5$; $p<0.03$)와 함께 항암 치료에 대한 반응을 평가할 수 있는 지표로 보고하였으나 본 연구에서는 TAT와 PIC의 상관관계($r=0.11$; $p>0.05$)가 없었다. 이런 결과는 섬유소 용해계가 혈액 응고 기전의 활성화와 관계없이 종양 세포, 대식 세포 및 내피 세포로부터 분비되는 u-PA 등에 의해 이루어진다는 가설¹⁷⁾을 뒷받침하여 주는 것으로 사료된다.

결론적으로 폐암 환자에서 혈장 TAT 및 PIC를 측정하여 임상적으로 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 이상 소견이 없는 환자라도 잠재적으로 혈액 응고 및 섬유소

용해계의 활성화를 확인하였으나 폐암의 조직형별, 병기, 원격 전이에 따른 활성화의 차이는 관찰할 수 없었다. 향후 TAT 및 PIC의 임상적 유용성을 확인 하기 위해서는 대상 환자를 늘려 계획된 연구가 필요하리라고 사료된다.

요 약

목적 : 중앙 질환에서 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 이상 소견을 조기에 발견하는 것은 악성 질환에서 불수 있는 출혈 및 혈전색전증에 대한 적극적인 치료를 위해 중요하다. 폐암에서 이런 이상 소견의 빈도는 보고자 및 연구에 이용한 혈액 인자에 따라 20%에서 95%까지 보고 되었다. 저자들은 최근 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 상태를 비교적 잘 반영하는 새로운 지표인 thrombin-antithrombin III complex(TAT) 및 plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC)를 폐암 환자의 혈장에서 측정하고, 폐암의 조직형별 및 임상적 병기에 따른 이들 지혈 인자의 이상 정도를 비교하였다.

방법 : 조직 생검에 의해 폐암으로 진단 받은 62 예를 대상으로 혈장 TAT 및 PIC 를 측정하였으며 수술하지 않은 환자는 방사선학적으로 수술한 환자는 병리적으로 병기를 결정하였다. 혈장 TAT 및 PIC 의 측정은 Enzygnost-TAT kit(Behringwerke, Marburg, Germany) 및 Enzygnost-PAP kit(Behringwerke, Marburg, Germany)를 사용 하여 효소면역법(ELISA)으로 각각 측정하였다.

결과 : 폐암 환자군의 혈장 TAT(6.8 ± 4.8 ng/mL) 및 PIC(644.3 ± 330.5 ng/mL)는 정상 대조군의 혈장 TAT(2.8 ± 1.2 ng/mL) 및 PIC(240.4 ± 69.7 ng/mL)보다 의미 있게 증가하여 있었다($p < 0.05$). 폐암의 조직형별, 임상적 병기별 및 전이에 따른 혈장 TAT 및 PIC 는 의미 있는 차이를 보이지 않았다. TAT 및 PIC 사이에 상관 관계가 없었다($r = 0.11, p > 0.05$).

결론 : 폐암 환자에서 혈전색전증 및 출혈의 뚜렷한 임상적 양상이 없는 환자임에도 불구하고 잠재적으로 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 활성화를 보였으나 폐암의 조직형별 및 임상적 병기에 따른 혈액 응고 및 섬유소 용해계의 활성화에는 차이가 없었다.

= Abstract =

Alterations of Coagulation and Fibrinolysis System in Lung Cancer

Hyung Jung Kim, M.D., Eun Sook Kim, M.D.
Chul Min Ahn, M.D., Sung Kyu Kim, M.D.
Won Young Lee, M.D. and Kyung Soon Song, M.D.*

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Kwang Joo Park, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Ajou University, College of Medicine, Suwon, Korea*

Objectives : It is well known that malignant diseases exhibit an increased propensity to clotting and fibrinolytic aberrations and early detection of these hemostatic alterations is very important for the rapid institution of appropriate treatment of thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with malignant disease. The incidence of these abnormalities in lung cancer was reported from 20% up to 95% according to various investigators using different hemostatic parameters. We measured the concentrations of plasma thrombin-antithrombin III complex(TAT) and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex(PIC), which are newly developed sensitive molecular markers of coagulation and fibrinolysis system respectively in patients with lung cancer and determined the degree of these hemostatic abnormalities according to the histologic types and different clinical stages in patients with lung cancer.

Methods : We measured the concentrations of plasma TAT and PIC in 62 patients with histologically confirmed lung cancer, and we determined stage radiologically in non-surgical patients and pathologically in surgical patients. The plasma TAT and PIC levels were assayed using a solid phase enzyme immunoassay with Enzygnost-TAT kit(Behringwerke, Marburg, Germany) and Enzygnost-PAP kit(Behringwerke, Marburg, Germany), respectively.

Results : The concentrations of plasma TAT(6.8 ± 4.8 ng/mL) and PIC(644.3 ± 330.5 ng/mL) in patients with lung cancer were significantly increased compared to those of plasma TAT(2.8 ± 1.2 ng/mL) and PIC(240.4 ± 69.7 ng/mL) in control subjects($p < 0.05$). The concentrations of plasma TAT and PIC in patients with lung cancer were not different according to histologic types, clinical stage and distant metastasis. There was no

correlations between TAT and PIC($r=0.11$, $p > 0.05$).

Conclusions : There was a subclinical activation of coagulation and fibrinolysis system in patients with lung cancer although they don't have overt clinical evidences of thromboembolism or hemorrhage. But there were no different activation of coagulation and fibrinolysis system according to histologic types and clinical stages.

Key Words : Thrombin-antithrombin III complex(TAT), Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC), Lung cancer.

REFERENCES

- 1) Sack GH Jr, Levin J, Bell W: *Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm: Clinical, pathologic, and therapeutic features.* *Medicine* 56:1-37, 1977
- 2) Schafer AI: *The hypercoagulable states.* *Ann Intern Med* 102:814-828, 1985
- 3) Rickles FR, Edwards RL: *Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited.* *Blood* 62:14-31, 1983
- 4) Nanninga PB, van Teunenbroek A, Veenhof CHN, Büller HR, ten Cate JW: *Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer.* *Thromb Haemost* 64:361-364, 1990
- 5) Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S: *Evaluating Prethrombotic State In Lung Cancer Using Molecular Markers.* *Chest* 103:196-200, 1993
- 6) Gordon SG, Frank JJ, Lewis B: *Cancer Procoagulant A: A Factor X Activating Procoagulant From Malignant Tissue.* *Thromb Res* 6:127-137, 1975
- 7) Falanga A, Gordon SG: *Isolation and characterization of cancer procoagulant : a cystein proteinase from malignant tissue.* *Biochem* 24:5558-5567, 1985
- 8) Hagedorn AB, Bowie EJW, Elveback LR, Owen CA: *Coagulation abnormalities in patients with inoperable lung cancer.* *Mayo Clin Proc* 49:647-653, 1974
- 9) Peuscher FW, Cleton FJ, Armstrong L, Dalen EA, Mourik JA, Aken WG: *Significance of plasma fibrinopeptide A(fpA) in patients with malignancy.* *J Lab Clin Med* 96:5-14, 1980
- 10) Fegler SA, Berenberg JL, Lee YM: *Disseminated Coagulopathies and Advanced Malignancies.* *Am Surg* 56:335-338, 1990
- 11) Malone JM, Wangenstein SL, Moore WS, Keown K: *The fibrinolytic system: a key to tumor metastasis.* *Am Surg* 190:342-349, 1979
- 12) Mountain CF: *Lung cancer staging classification.* *Clin Chest Med* 14:43-51, 1993
- 13) Pelzer H, Schwars A, Heimburger N: *Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay.* *Thromb Haemost* 59:101-106, 1988
- 14) 송경순, 이삼열: DIC 진단을 위한 thrombin-anti-thrombin(TAT) 검사에 관한 고찰. *대한임상병리학회지* 9:433-437, 1989
- 15) Kemkes-Matthes B, Bleyl H: *Factor IX_i-antithrombin (IX_iAT) and thrombin-antithrombin(TAT) complexes in lung cancer patients.* *Ann Hematol* 64:35-39, 1992
- 16) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A: *Thrombin vs. Plasmin Generation in Disseminated Intravascular Coagulation Associated With Various Underlying Disorders.* *Am J Hematol* 33:90-95, 1990
- 17) Dano K, Andreasen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L: *Plasminogen Activators, Tissue Degradation, and Cancer.* *Adv Cancer Res* 44:139-143, 1985
- 18) Wada K, Takahashi H, Tatewaki W, Takizawa S, Shibata A: *Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex in plasma of patients with thromboembolic diseases.* *Thromb Res* 56:661-665, 1989
- 19) Nagayama M, Sato A, Hayakawa H, Urano T, Takada Y, Takada A: *Plasminogen activators and their inhibitors in non-small cell lung cancer. low content of type 2 plasminogen activator inhibitor associated with tumor dissemination.* *Cancer* 73:1398-1405, 1994
- 20) Harpel PC: *α_2 -Plasmin inhibitor and α_2 -macroglobulin complexes in plasma: quantification by an enzyme linked differential antibody immunoabsorbent assay.* *J Clin Invest* 68:46-55, 1981
- 21) 박광주, 김형중, 안철민, 이두연, 장 준, 김성규, 이원영: 폐암에서 혈장 Urokinase-Type Plasminogen Activator 및 Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor의 의의. *결핵 및 호흡기 질환* 44: 516-524, 1997
- 22) Pedersen H, Grøndahl-Hansen J, Francis D, Osterlind K, Hansen HH, Dano K, Brunner N: *Urokinase and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pulmonary Adenocarcinoma.* *Cancer Res* 54:120-126, 1994