

子癇前症에서 血液凝固 및 纖維素溶解作用의 變動

啓明大學校 醫科大學 產婦人科學教室

李在湖·金宅薰·徐永旭

啓明大學校 醫科大學 臨床病理學教室

金 東 錫

=Abstract=

Clotting and Fibrinolytic Activities in Preeclampsia

J.H. Lee, M.D., T.H. Kim, M.D., Y.W. Suh, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University, School of Medicine,
Taegu, Korea*

D.S. Kim, M.D.

*Department of Clinical Pathology, Keimyung University, School of Medicine,
Taegu, Korea*

To investigate the alterations of clotting and fibrinolytic activities in preeclampsia, the platelet, fibrinogen, D-dimer, plasminogen, antithrombin III activity, α_2 -plasmin inhibitor and protein C were assayed. The peripheral venous blood was sampled from 20 normal pregnant women as control group and 35 preeclamptic pregnant women as study group in the third trimester.

The age and maternal body weight revealed no statistical difference between control and study group. The gestational age was statistically different ($p < 0.001$) between control (40.5 ± 0.6 weeks) and study group (35.8 ± 0.8 weeks), but all in the third trimester. The neonatal body weight was also statistically different ($p < 0.005$) between control (3552.5 ± 176.4 g) and study group (2472.9 ± 357.9 g).

There was no statistical difference between normal pregnancy and preeclampsia in D-dimer, plasminogen and protein C. The platelet count was decreased in preeclampsia compared with normal pregnancy, but statistically not significant. There was a decreasing tendency ($p < 0.1$, $p > 0.05$) of α_2 -plasmin inhibitor in preeclampsia ($82.0 \pm 9.8\%$, $n=25$) compared with normal pregnancy ($96.0 \pm 7.2\%$).

The fibrinogen showed statistically significant decrease ($p < 0.001$) in preeclampsia

*이 논문은 1993년도 계명대학교 을종연구비와 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

*이 논문의 요지는 1993년 10월 22일 제 72차 대한산부인과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

接受日：1993. 10. 20.

(359.8 ± 32.6 mg/dl) compared with normal pregnancy (432.7 ± 28.0 mg/dl) and antithrombin III activity showed also statistically significant decrease ($p < 0.001$) in preeclampsia ($60.3 \pm 6.1\%$) compared with normal pregnancy (70.53.2%).

The platelet count ($p < 0.05$), antithrombin III activity ($p < 0.05$) and fibrinogen ($p < 0.05$) showed statistically significant discrimination by the stepwise discriminant analysis with platelet count, fibrinogen; D-dimer, plasminogen, antithrombin III activity and protein C as independent variables between normal pregnancy and preeclampsia. Normal pregnancy and preeclampsia could be classified by the determination of platelets, fibrinogen and antithrombin III activity in 70.9 % of the grouped cases. There was statistically significant discrimination between normal pregnancy and preeclampsia in the gestational age ($p < 0.0001$), fibrinogen ($p < 0.0001$) and antithrombin III activity ($p < 0.0001$) by the stepwise discriminant analysis with gestational age as covariate. Normal pregnancy and preeclampsia could be classified by the determination of gestational age, fibrinogen and antithrombin III activity in 83.6 % of the grouped cases. The protein C was not changed, but antithrombin III activity was decreased in preeclampsia. It could be concluded that clotting activity was increased in preeclampsia. In the preeclampsia, α_2 -plasmin inhibitor showed a decreasing tendency and fibrinogen was significantly decreased, which meant that the fibrinolytic activity was increased with preeclampsia.

There was no effect of preeclampsia upon clotting and fibrinolytic activities in the fetus.

I. 서 론

子癇前症은 對象群 選定과 診斷基準에 따라서 差異는 있으나 全體 妊娠의 約 7~10 %에서 發生하며, 全世界的으로 母性 및 周產期死亡과 罹患의 主原因이 되고 있다^{1)~6)}. 子癇前症의 原因은 아직 밝혀지지 않고, 病態生理學의 異常으로는 全身的인 血管痙攣, 血液凝固系의 活性化, 異常止血 機轉, prostacyclin-thromboxane의 非正常的인 代謝 均衡 等이 擙頭되고 있다^{7)~15)}. 이러한 異常은 腎臟, 肝, 腦, 子宮 및 胎盤 等 여러 臟器의 血管異常을 招來하여 胎兒發育障礙, 早產 및 周產期 窒息을 同伴하며, 이에 따라 周產期死亡과 罹患의 原因이 되고^{16)~18)}, 妊娠婦는 胎盤 早期剝離, 痙攣, 腦出血 및 肝과 腎臟機能의 不全을 同伴하게 된다^{2)~23)}.

正常妊娠에서 止血機轉에 顯著한 變化가 同伴되는 데에는 血液凝固 因子의 增加와 纖維素溶解의 抑制로 特徵지워진다. 이런 變化들로 妊娠時 血栓症의 危險이 增加하게 되며 特히 血液凝固 因子의 增加나 纖維素溶解의 抑制는 妊娠末期에 더욱 顯著해 진다^{24)~28)}.

子癇前症으로 死亡한 患者에서 小血管內 血栓症이

1893年에 밝혀진 後²⁹⁾, 子癇前症과 血液凝固 異常과의 사이에 醫學的인 關心이 集中되기 始作하였다. 多樣한 結果의 論文들이 報告되고 있는데 이는 子癇前症의 定義에 따른 研究對象, 研究方法論 및 實驗方法의 差異 때문으로 解釋된다. 지난 15~20年間의 子癇前症에 關한 論文들은 大部分 分娩回數의 差異, 蛋白尿 有無와 慢性高血壓 與否에 따른 差異에 焦點이 맞추어져 있다³⁰⁾. 實驗技法을 보면 1972年 以前의 血液凝固機轉에 對한 調查法은 精巧한 方法은 아니었으며, 지난 10年間 醫學全般에 걸쳐서 이루어진 여러 研究들은 血液凝固 및 止血係를 理解하는데 많은 도움을 준다³¹⁾. 最近에 生體內에서 serine-protease 拮抗因子이며 血液凝固因子 X_a, VII_a, II 와 不可逆的으로 結合하는 antithrombin III³²⁾와 血液凝固因子 V_a, VIII_a를 拮抗하며 纖維素溶解를 促進하는 protein C³³⁾ 等의 測定이 可能하여 血液凝固活性화에 對한 研究를 할 수 있게 되었고, 纖維素代謝에 關係하는 α_2 -plasmin inhibitor³⁴⁾, plasminogen³⁵⁾, D-dimer(fibrin breakout products)³⁶⁾의 正確한 定量検査가 可能하게 되었다. 그러나 子癇前症의 血液凝固 및 纖維素代謝에 關한 研究는 한 두가지 因子들에만 局限하여 研究가 이루어졌지, 總

括的으로 同時に 研究가 이루어진 것이 드물기에 本研究는 最近 利用이 可能한 血液凝固 및 纖維素代謝에 關與하는 여러가지 因子들을 同時に 調査하여 子癇前症에 따른 妊娠婦 및 胎兒 血液凝固系 및 纖維素 代謝의 變化를 밝혀 보고자함에 그 目的이 있다.

II. 材料 및 方法

啓明大學校 東山醫療院 產婦人科에 分娩을 為하여 入院한 合併症이 없는 正常妊娠婦 20名을 對照群으로 하고, 對照群은 子癇前症 妊娠婦 35名으로 하여 臨床的 特徵과 血小板, 纖維素原, plasminogen, D-dimer, antithrombin III, α_2 -plasmin inhibitor 및 protein C를 測定하였다. 子癇前症의 診斷은 The American College of Obstetricians and Gynecologist 基準³⁷⁾에 따랐고 臨床所見으로 妊娠婦 年齢, 收縮期血壓과 弛緩期血壓을 測定하였다. 本研究에 利用한 血壓值는 바로 누운狀態에서 오른쪽 팔을 心臟 높이로 하여 血壓計를 利用하여 測定하였고, 弛緩期 血壓은 Korotkoff phase IV(muffling)³⁸⁾를 利用하였으며, 蛋白尿는 dipstick 方法에 依한 半正量検査에 依하여 0~冊로 結果를 얻었으며, 浮腫은 同一한 한名의 醫師에 依해 0~冊로 分類하였다. 妊娠週數는 不正確한 月經歷을 가진 妊娠婦는 本研究에서 排除하였으며, 規則的인 月經歷에 依한 最終 月經日을 基準으로 하였고, 그외에 妊娠婦 및 新生兒 體重, 1分 및 5分 Apgar 點數도 調査하였다.

血液凝固異常 및 纖維素 溶解에 關한 實驗을 為한 材料는 對照群 및 對象群의 許諾을 얻은 後 末梢靜脈에서 血小板検査를 為해 EDTA가 添加된 CBC瓶에 末梢血液 2cc를 얻었고, 血漿은 3.8% trisodium citrate 0.5cc에 末梢血液 4.5cc를 섞어서 1500 rpm에 10分間 遠心分離하여 -80 °C에 實驗 때까지 保管하였으며, 血清은 末梢血液 5cc를 室溫에 30分間 試驗管에 放置한 後 1500rpm, 10分間 遠心分離하여 -80 °C에 實驗 때 까지 保管하였다가 同時に 實驗을 하였다. 子癇前症 胎兒의 血液凝固 및 纖維素溶解에 미치는 影響을 調査하기 為하여 正常妊娠婦 20名, 子癇前症 妊娠婦 11名으로부터 위에 記述한 臨床所見과 함께, 分娩直後 新生兒 脳帶動脈에서 위에 記述한 方法과 同一하게 血液을 採取하였다. 血小板은 採血 後 自動血液分析機인 Technicon

H.1™ system(Technicon, USA)을 利用하여 定量検査를 實施하였고, -80 °C에 保管한 血漿 및 血清을 實驗時 室溫에 녹여서, 纖維素原은 血漿을 利用하여 IL Test™ PT-Fibrinogen(IL, Italy) 試藥으로 ACL™-Automated Coagulation Laboratory (IL, Italy)를 使用하여 定量検査를 實施하였으며, D-dimer는 血清으로 Rapidia®-D-dimer(Fujirebio, Japan)를 利用하여 latex agglutination 方法으로 半定量検査를 하여 0~冊까지 結果를 얻었으며, 0은 200 ng/ml 以下, +는 200~500 ng/ml, ++는 500~1000 ng/ml, +++는 2000 ng/ml 以上을 基準으로 하였다.

Plasminogen은 血漿으로 Stachrome® PLG (Diagnostica, France)를 利用한 colorimetric assay法으로 正量分析을 하였으며, antithrombin III活性度는 血漿으로 NOR-Partigen® Antithrombin III(Behringer, Germany)를 利用한 radialimmunoassay法으로 定量分析 하였고, α_2 -plasmin inhibitor는 血漿으로 Stachrome® antiplasmin(Diagnostica Stago, France)를 利用하여 colorimetric assay法으로 定量分析하였는데 檢查時 錯誤로 因하여 對象群에서는 25例에서만 檢查를 實施하였다. Protein C는 血漿으로 Asserachrom® protein C(Diagnostica Stago, France)를 利用하여 enzyme immunoassay法으로 定量分析하였다. 結果는 mean±one standard deviation으로 表記하였고, 對照群과 對象群사이에 檢查值의 平均 比較는 independent t-test로 하였다. 對照群과 對象群 사이에 가장 잘 判別해 주는 檢查項目을 알기 為해 血液凝固와 纖維素 溶解作用에 關係되는 血小板, 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III活性度와 protein C를 각각 獨立變數로 하여 段階判別分析³⁹⁾을 하였고, 妊娠週數에 따른 影響을 排除하기 為해 妊娠週數를 共變數(covariate)로 統制하고 위의 獨立變數들을 利用해 段階判別分析을 하였다.

III. 結 果

對照群과 對象群의 平均 年齡은 27.5歲, 29.7歲로統計的으로 有意한 差異가 없었으며 對照群에서 收縮期血壓, 弛緩期血壓, 蛋白尿, 浮腫은 모두 正常이고, 對象群에서는 收縮期血壓 160.7 ± 6.2 mmHg

Table 1. Clinical characteristics of control and study group

Characteristics	Control group (n= 20)	Study group (n= 35)	Significance
Maternal age	27.5 ± 1.2	29.7 ± 1.3	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	114.5 ± 3.8	160.7 ± 6.2	<.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.3 ± 3.5	102.9 ± 5.1	<.0001
Proteinuria*	0	2.5 ± 0.3	<.0001
Edema**	0	1.7 ± 0.3	<.0001
Maternal body weight (kg)	68.0 ± 2.3	67.2 ± 3.9	NS
Gestational age (wk)	40.5 ± 0.6	35.8 ± 0.8	<.0001
Birth weight (g)	3552.5 ± 176.4	2472.9 ± 357.9	<.0005
Apgar score (1 min)	7.8 ± 0.1	6.4 ± 0.9	NS
Apgar score (5 min)	9.0 ± 0.1	7.5 ± 1.1	<.05

Data are presented as mean ± SD

*Semiquantitive dipstick recorded as 0 ~ +++++

**Semiquantitive estimation as 0 ~ +++++

NS: Not significant

(P<0.0001), 弛緩期血壓 102.9±5.1 mmHg (p<0.0001) 蛋白尿 2.5±0.3 (P<0.0001), 浮腫 1.7±0.3 (P<0.0001) 로서 對照群에 比하여 統計的으로 有い한 差異가 있었으며, 本 研究의 子癇前症 診斷基準에 모두 符合하는 所見이었다. 妊娠婦 體重은 對照群과 研究對象群 사이에 統計的으로 有い한 差異가 없었고, 妊娠週數는 對照群이 40.5±0.6週, 對象群이 35.8±0.8週로 統計的으로 有い하게 (p<0.001) 子癇前症에서 妊娠週數가 적었다. 그러나 對照群과 對象群 모두가 妊娠末期의 妊娠週數였다. 新生兒 體重도 對照群에서 3552.5±176.4g, 對象群에서 2472.9±357.9g 으로 統計的으로 有い하게 (p<0.0001) 子癇前症에서 體重이 적었다. 新生兒 1分 Apgar 點數에는 對照群과 對象群 사이에 有い한 差異가 없었고, 5分 Apgar 點數에는 對照群과 對象群사이에 統計的으로 有い한 差異 (p<0.05) 가 있었다 (Table 1).

對照群과 研究對象群 사이에 血小板은 220.7±20.0 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), 187.0±28.7 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) 로 子癇前症에서 낮았으나 統計的으로 有い한 差異는 없었고, 纖維素原은 對照群에서 432.7±28.0 mg/dl, 對象群에서 359.8±32.6 mg/dl 로 統計的으로 有い하게 (p<0.001) 子癇前症에서 낮게 測定되었다. D-dimer 是 對照群에서 0.35±0.22, 對象群에서 0.63±0.32로 子癇前症에서 높게 測定되었으나 統計的으로 有い하지는 않았다. Plasminogen 은 對照群과 對象群사이에

差異가 없었고, antithrombin III 活性度는 對照群에서 70.5±3.2 %, 對象群에서 60.3±6.1 %로 子癇前症에서 統計的으로 有い하게 (P<0.001) 낮게 測定되었다. α_2 -plasmin inhibitor 는 檢查時 錯誤로 因하여 對象群 35例中 25例에서만 檢查結果를 얻을 수 있었는데 對照群에서 96.0±7.2 %, 對象群에서 82.0±9.8 %로 統計的으로 有い한 差異 (p<0.1, p>0.05) 는 아니나 子癇前症에서 낮은 趨勢를 나타 내었다. Protein C는 對照群과 對象群 사이에 差異가 없었다 (Table 2).

위의 結果는 independent t-test 結果이고, 血液凝固와 纖維素溶解에 關係되는 檢查項目을 각기 獨立變數로 하여 어느 變數가 判別力이 있는가를 알아보기 為해 段階判別分析을 하여 보았다. α_2 -plasmin inhibitor 는 對象群 35名 全體에서 檢查를 施行하지 못하였기에 段階判別分析에서 變數로는 除外시켰다. 따라서 血小板, 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III 活性度, protein C 를 각기 獨立變數로 段階判別分析結果 antithrombin III 活性度의 Wilk's lambda 는 0.90931 (p<0.05) 이었고, 血小板의 Wilk's lambda 는 0.87296 (p<0.05) 이었으며, fibrinogen 的 Wilk's lambda 는 0.83696 (p<0.05) 으로 對照群과 對象群 사이에 判別力이 있는 變數였다 (Table 3). 또한 正準相關判別係數는 血小板이 標準化 判別係數가 0.517, 非標準化 判別係數가 0.

Table 2. Assay results of clotting and fibrinolytic activity in control and study group

Assay	Control group (n= 20)	Study group (n= 35)	Significance
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	220.7 ± 20.0	187.0 ± 28.7	NS
Fibrinogen (mg/dl)	432.7 ± 28.0	359.8 ± 32.6	<.01
D-dimer*	0.35 ± 0.22	0.63 ± 0.32	NS
Plasminogen (mg/dl)	15.5 ± 0.6	15.3 ± 0.8	NS
Antithrombin III activity (%)	70.5 ± 3.2	60.3 ± 6.1	<.001
α_1 -plasmin inhibitor (%)	96.0 ± 7.2	82.0 ± 9.8**	<.1
Protein C (%)	91.5 ± 4.7	94.4 ± 6.3	NS

Data are presented as mean ± SD

*Semi quantitative estimation as 0 ~ ++++

**Number of test: 25 cases

NS: Not significant

Table 3. Stepwise discriminant analysis with platelet, fibrinogen, D-dimer, plasminogen, antithrombin III activity and protein C as independent variables

Variable	Wilk's lambda	Significance
Platelet	.87296	<.05
Fibrinogen	.83696	<.05
Antithrombin III activity	.90931	<.05

Table 5. Stepwise discriminant analysis with platelet, fibrinogen, D-dimer, plasminogen, antithrombin III activity and protein C as independent variables

Variable	Wilk's lambda	Significance
Gestational age*	.71990	<.0001
Antithrombin III activity	.67985	<.0001
Fibrinogen	.66281	<.0005

*Covariable

Table 4. Canonical discriminant functional coefficients of platelet, fibrinogen and antithrombin III activity

Variable	Standardized	Unstandardized
Platelet	.527	.00680022
Fibrinogen	.530	.00491716
Antithrombin III activity	.556	.03517443

"Grouped" cases correctly classified with above 3 variables: 70.9 %

0.00680022, 纖維素原의 標準化 判別係數는 0.530, 非標準化 判別係數는 0.00491716 이었고, antithrombin III의 標準化 判別係數는 0.556, 非標準化 判別係數는 0.03517443으로 antithrombin III活性度, 纖維素原, 血小板의 順序로 判別力이 있었다. 血小板, 纖維素原 및 antithrombin III活性度의 세 가지 變數들에 依한 正常妊娠에 對한 子瘤前症의 分類 正確率

은 70.9 % 였다(Table 4).

그러나 위의 段階判別分析은 對照群과 對象群사이의 妊娠週數의 差異(40.5 ± 0.6 vs 35.8 ± 0.8 , $p < 0.001$)에 依하여 影響을 받을 可能性이 있기에, 妊娠週數를 共變數로 統制하고 血小板, 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III活性度, Protein C를 獨立變數로 하여 다시 段階判別分析을 한 結果, 妊娠週數의 Wilk's lambda는 0.71990($p < 0.0001$), antithrombin III의 Wilk's lambda는 0.67985($p < 0.0001$), 纖維素原의 Wilk's lambda는 0.66281($p < 0.0005$)로 妊娠週數, antithrombin III活性度, 纖維素原이 對照群과 對象群 사이에 判別力이 있는 變數였다(Table 5). 正準相關 判別係數는 妊娠週數의 標準化 判別係數는 0.851, 非標準化 判別係數는 0.0198873, 纖維素原의 標準化 判別係數는 0.286, 非標準化 判別係數는 0.0026568로서 antithrombin III活性度가 纖維素原보다 判別力이 더 있었

으며, 세가지 變數들의 正常妊娠과 子癥前症의 分類正確率은 83.6 %였다(Table 6).

子癥前症 妊娠婦와 正常妊娠婦의 胎兒 사이에 血液凝固 및 纖維素溶解에 差異가 있는가를 알아보기 위해 正常妊娠婦 20名과 子癥前症 妊娠婦 11名으로 부터 태어난 新生兒 脍帶動脈血에서 血小板을 除外한 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III 活性度, α_2 -plasmin inhibitor 와 protein C 를 檢查한 結果 正常妊娠婦 新生兒와 子癥前症 妊娠婦의 新生兒 사이에 差異가 없었으며(Table 7). 이들 新生兒를 分娩한 妊娠婦의 臨床的 特徵은 Table 8과

Table 6. Canonical discriminant functional coefficients of gestational age, antithrombin III activity and fibrinogen

Variable	Standardized	Unstandardized
Gestational age	.851	.2305510
Antithrombin III activity	.315	.0198873
Fibrinogen	.286	.0026568

“Grouped” cases correctly classified with above 3 variables. 83.6 %

Table 7. Assay results of clotting and fibrinolytic activity of umbilical artery in control and study group

Assay	Control group (n= 20)	Study group (n= 11)	Significance
Fibrinogen (mg/dl)	130.6 ± 16.0	118.9 ± 22.0	NS
D-dimer*	2.4 ± 1.2	1.5 ± 0.8	NS
Plasminogen (mg/dl)	6.2 ± 0.3	7.6 ± 0.9	NS
Antithrombin III activity (%)	35.9 ± 2.4	36.0 ± 1.9	NS
α_2 -plasmin inhibitor (%)	67.6 ± 9.0	80.7 ± 10.2	NS
Protein C (%)	40.0 ± 2.8	47.8 ± 6.6	NS

Data are presented as mean ± SD

*Semiquantitative estimation as 0 ~ +++++

NS: Not significant

Table 8. Maternal clinical characteristics of neonates from control and study group

Characteristics	Control group (n= 20)	Study group (n= 11)	Significance
Maternal age	30.9 ± 2.9	29.8 ± 1.1	NS
Gestational age (wk)	39.1 ± 0.8	36.7 ± 0.7	<.005
Proteinuria*	0.3 ± 0.3	2.7 ± 0.2	<.0001
Edema**	0	2.1 ± 0.2	<.0001
Systolic BP (mmHg)	115.0 ± 2.8	161.8 ± 5.1	<.0001
Diastolic BP (mmHg)	74.0 ± 2.5	101.0 ± 4.6	<.0001
Maternal BW (kg)	64.2 ± 2.3	64.3 ± 3.0	NS
Neonatal BW (g)	3302.0 ± 128.4	2590.0 ± 198.6	<.0005
Apgar score (1 min)	8.0 ± 0.1	7.8 ± 0.1	<.05
Apgar score (5 min)	9.0 ± 0.1	8.9 ± 0.1	NS
Maternal platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	238.1 ± 23.8	198.1 ± 21.8	NS

Data are presented as mean ± SD

*Semiquantitative dipstick recorded as 0 ~ +++++

**Semiquantitative estimation as 0 ~ +++++

NS: Not significant

같다.

IV. 考 察

正常妊娠과 子瘤前症 모두에서 血小板의 數와 機能은 變한다. 合併症이 없는 妊娠에서 血小板은 漸次 數值가 減少하여 妊娠 30週에 最低가 된다^{40~42)} 이는 血漿增加에 依한 稀釋效果와 消耗의 增加에 依한다⁴²⁾. Aspirin 投與後 malondialdehyde 나 thromboxane A₂ 合成에 依한 血小板의 生存期間도 妊娠末期에 有義하지는 않으나 다소 減少한다⁴³⁾⁴⁴⁾. 一般的으로 血小板의 代謝 speed는 增加하고, 妊娠末期에 血小板의 活性化는 增加하는 것으로 알려져 있다. 正常妊娠中 血小板機能의 變化에 對한 多樣한 研究들이 있으나 特別한 變化가 없는 것으로 지금까지 알려져 있으며, 子瘤前症에서 血小板의 數의 減少가 알려져 있다⁴⁴⁾. 本 研究에서 正常妊娠 $220.7 \pm 20.0 (\times 10^3/\mu\text{l})$ 에 比해 子瘤前症 $187.0 \pm 28.7 (\times 10^3/\mu\text{l})$ 에서 統計的으로 有義하지는 않으나 減少가 있었다. 本 研究에 利用된 檢查項目을 獨立變數로 한 段階判別分析에서 血小板은 Wilk's lambda 가 0.87296이고 正常妊娠과 子瘤前症사이에 有義한 ($p < 0.05$) 差異가 있었다. 本 研究는 分娩을 為하여 入院한 正常妊娠婦와 子瘤前症妊娠婦를 對照群과 對象群으로 하였기에 妊娠週數에 差異가 있어서 妊娠週數를 共變數로 한 段階判別analysis에서는 血小板은 兩群사이에 有義한 判別을 못하는 것으로 밝혀졌으나, 모두가 妊娠末期의妊娠婦를 對象群 및 對照群으로 하였기에는 子瘤前症에서 血小板減少의 類推는 可能하다.

Antithrombin III는 生體內에서 serine protease 拮抗體이며, 血液凝固 因子 X_a, VII_a, II와 不可逆的으로 結合하고, 이의 活性度는 heparin에 依해 아주 增加하게 된다³²⁾. 따라서 antithrombin III는 過度한 凝固現象을 알아볼 수 있는 鏡敏한 尺度이다⁴⁵⁾. 正常妊娠中 antithrombin III活性度의 變化는 없는 것으로 알려져 있고^{46,47)}, 重症 子瘤前症 患者에서 antithrombin III 過度한 減少와 汎發性 血液凝固障礙가 發生하여 antithrombin III濃縮液을 投與하여 成功的인 治療를 한 例도 있다⁴⁸⁾. 그후 몇몇 學者에 依하여 子瘤前症에서 antithrombin III活性度의 減少에 對한 報告가 있었다^{49~51)}. Weiner⁵¹⁾는 子瘤前症에서 antithrombin III活性度의 減少가 있으나 慢

性高血壓에서는 減少가 없다고 하였고, 長期追跡検査에서 3名의 妊娠婦에서 子瘤前症 發見 13週前에 antithrombin III의 活性度 減少를 報告하였다. 本 研究에서 antithrombin III의 活性度는 正常妊娠($70.5 \pm 3.2\%$)에 比하여 子瘤前症($60.3 \pm 6.1\%$)에서 統計的으로 有義한 ($p < 0.001$) 減少가 있었으며, 妊娠週數를 共變數로 한 段階判別分析에서도 有義한 ($p < 0.001$) 差異가 있었다. 子瘤前症 antithrombin III活性度 減少는 體外로의 過度한 排泄이나, 合成의 低下에 起因하는 것이 아니고, 過凝固 機轉에 따른 antithrombin III의 消耗增加에 따르는 것으로 說明된다³¹⁾.

Protein C는 비타민 K 依存性 血液凝固 調節因子이고, 血液凝固因子 V_a와 VIII_a의 強力한 拮抗因子이며³³⁾, 活性된 protein C는 protein C 拮抗因子 및 α_1 -antitrypsin에 依해 調節된다⁵³⁾. 正常妊娠에서는 免疫學的이나 機能的인면 모두에서 protein C의 變化는 없는 것으로 알려져 있다³⁵⁾. 그러나 protein C 拮抗因子는 正常妊娠中 增加하며³⁵⁾⁵⁴⁾ 重症子瘤前症에서 protein C의 減少와 protein C 拮抗因子의 增加가 同伴된다고 한다³⁵⁾. 本 研究를 始作하기 前에 子瘤前症에서 protein C의 減少 可能性을豫見하였으나, 結果는 子瘤前症과 正常妊娠 사이에 差異가 없었다. 이는 아직까지 많은 研究가 이루어지지 않아서 確實한 結論을 내리기는 힘들고 實驗方法論을 包含하여 좀더 多樣한 研究가 必要하리라고 思料된다. Protein C의 變化는 없으나 antithrombin III活性度의 有義한 減少로 子瘤前症에서 正常妊娠에 比하여 凝固機轉의 活性化는 促進된 狀態임을 確認하였다.

妊娠中 纖維素 代謝는 fibrinopeptide A⁵⁵⁾ soluble fibrin monomer complex⁵⁶⁾⁵⁷⁾와 纖維素 分解產物의 增加⁵⁸⁾ 및 纖維素의 合成增加에도 불구하고 妊娠이 進行함에 따라 血漿 纖維素原은 增加한다. 正常妊娠 初期부터 纖維素原과 fibrinopeptide A의 增加는 始作되며, 子瘤前症에서 纖維素原은 減少하는 것으로 알려져 있으나⁵⁷⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾ 그렇지 않다는 報告도 있다⁶¹⁾⁼. 그러나 子瘤前症에서 fibrinopeptide A와 溶解性 fibrin monomer complex의 增加는 잘 알려져 있다^{56)57)63~65)}. 過度한 纖維素原의 消耗가 일어나는 部位가 子宮內라는 事實도 알려져 있다²⁷⁾. 어떤 報告는 子瘤前症에서 纖維素 分解產物의 增加를 報告하

고 있다^{66~70)}.

正常妊娠에서 纖維素 生成이 增加하는데도 纖維素의 沈着을 거의 없기에 纖維素를 除去하는 機轉이 作動함을 알 수 있는데, plasminogen은 妊娠初期부터 全妊娠期間을 통하여 增加하는데, 胎盤이 重要役割을 하는 것으로 생각되어지며 胎盤에는 plasminogen proactivator가 多量存在하고 있다³⁵⁾⁷¹⁾. 子瘤前症에서 α_2 -plasmin inhibitor는 減少하고 組織 plasminogen 活性因子는 增加하는 것으로 報告되고 있다³⁵⁾. 子瘤前症에서 plasminogen의 變化는 疾患의 程度에 따라 差異가 있다고 보고되고 있다⁵⁷⁾⁶⁶⁾⁷²⁾. 本研究에서 fibrin clots의 分解를 意味하는 D-dimer는 半定量 檢查로 施行하여 統計的으로 有意하지는 않으나 子瘤前症에서 增加되어 있으며, plasminogen은 子瘤前症에서 變化가 없었으며, α_2 -plasmin inhibitor는 對象群 35例中 實驗錯誤로 25例에서만 結果를 얻어, 子瘤前症($82.0 \pm 9.8\%$)에서 正常妊娠($96.0 \pm 7.2\%$)에 比해 減少하는 趨勢($p < 0.1$, $p > 0.05$)를 알 수 있었고, 이는 좀더 많은例에서 結果를 얻었으면 統計的으로 有意한 差異가 있으리라 思料된다. 纖維素原은 正常妊娠($432.7 \pm 28.0\text{ mg/dl}$)에 比해 子瘤前症($359.8 \pm 32.6\text{ mg/dl}$)에서 統計的으로 有意한($p < 0.01$) 減少가 있었고, 妊娠週數를 共變數로 한 段階判別分析에서 纖維素原은 統計적으로 아주 有意한($p < 0.001$) 差異가 있어 위의 所見을 綜合하면 正常妊娠에 比해 子瘤前症에서 纖維素 溶解의 增加가 있음을 알 수 있다.

本研究에 利用된 血液凝固 및 纖維素溶解에 관련된 어느 檢查項目이 正常妊娠과 子瘤前症을 判別하는가를 알기 為해 α_2 -plasmin inhibitor를 除外한 檢查項目을 獨立變數로 한 段階判別analysis에서 血小板($p < 0.05$), 纖維素原($p < 0.05$), antithrombin III 活性度($p < 0.05$)가 正常妊娠과 子瘤前症 사이에 有意한 差異가 있었으며 分類 正確率은 70.9%였고, 妊娠週數를 共變數로 한 段階判別analysis을 한 結果 antithrombin III 活性度($p < 0.001$) 및 纖維素原($p < 0.001$)이 有意한 差異가 있었고, 判別分析力는 83.6%였다. 따라서 血小板, 纖維素原, antithrombin III 活性度가 子瘤前症과 正常妊娠을 判別하는데 도움이 됨을 알 수 있다.

子瘤前症이 胎兒의 血液凝固 및 纖維素溶解에 미치는 影響을 알아보기 為해 20例의 正常妊娠婦와 11

例의 子瘤前症 妊娠婦로부터 태어난 新生兒 膽帶動脈血에서 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III 活性度, α_2 -plasmin inhibitor 및 protein C를 檢查한 結果 正常妊娠婦로부터 태어난 新生兒와 比較하여 모두 差異가 없었다. Sibai⁶²⁾는 前向性調查에서 子瘤前症 妊娠婦의 新生兒에서 血液凝固異常은 子瘤前症에 의한 것이 아니고, 新生兒의 二次的인 合併症에 起因한다고 하였고, Lox⁷³⁾는 子瘤前症 妊娠婦의 新生兒에서 血液凝固 因子의 低下는 血液凝固계의 活性化에 依한 것보다 胎兒 肝機能低下에 起因한 것이라고 했으며, Weinver⁷⁴⁾는 6名의 子瘤前症 妊娠婦의 新生兒와 9名의 對照群에서 新生兒 膽帶血로부터 fibrinopeptide A 와 antithrombin III 活性度를 調查하였는데 差異가 없었다. 따라서 子瘤前症이 胎兒의 血液凝固나 纖維素 溶解에 미치는 影響은 없다고 結論지어진다.

V. 結論

子瘤前症에서 血液凝固 및 纖維素溶解作用의 變化를 알아보고자 妊娠末期 正常妊娠婦 20名을 對照群으로 하고 子瘤前症 妊娠婦 35名을 對象群으로 하여 末梢靜脈血을 얻어서 血小板, 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III 活性度, α_2 -plasmin inhibitor 및 protein C를 測定하여 對照群과 對象群間에 比較를 하였으며, 檢查項目들을 獨立變數로 하여 段階判別analysis을 施行하였다.

正常妊娠婦와 子瘤前症 사이에 年齡 및 體重의 差異는 없었고, 收縮期血壓, 弛緩期血壓, 蛋白尿, 浮腫은 對照群에서는 모두 正常이었고, 對象群은 모두 子瘤前症의 臨床診斷 基準에 符合하였다. 妊娠週數에서 正常妊娠群은 40.5 ± 0.6 週, 子瘤前症群은 35.8 ± 2.4 週로 差異가 있었고, 新生兒 體重도 子瘤前症($2472.9 \pm 357.9\text{ g}$)에서 正常妊娠($3552.5 \pm 176.4\text{ g}$)에 比해 統計的으로 有意하게 낮았다($p < 0.001$).

D-dimer, plasminogen, protein C는 正常妊娠과 子瘤前症사이에 統計的으로 有意한 差異는 없었다. 血小板은 正常妊娠에서 $220.7 \pm 20.0 (\times 10^3/\mu\text{l})$, 子瘤前症에서 $187.0 \pm 28.7 (\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 낮게 測定되었으나 統計的으로 有意하지는 않았다. α_2 -plasmin inhibitor는 正常妊娠($96.0 \pm 7.2\%$)과 子瘤前症($82.0 \pm 9.8\%$, n=25) 사이에 統計的인 有意性은 없었으

나, 差異가 있는 趨勢를 보였다($p<0.1$, $p>0.05$).

纖維素原은 正常妊娠(432.7 ± 28.0 mg/dl)에 比해 子癇前症(359.8 ± 32.6 mg/dl)에서 統計的으로 有意하게 낮게 測定되었다($p<0.01$). Antithrombin III 活性度는 正常妊娠(70.5 ± 3.2 %)에 比하여 子癇前症($60.3 \% \pm 6.1$ %)에서 統計的으로 有意하게 낮게 測定되었다($p<0.001$). α_2 -plasmin inhibitor 를 除外한 本 研究에 利用한 檢查項目들을 獨立變數로 한 段階判別分析에서 血小板($p<0.05$), antithrombin III 活性度($p<0.05$) 및 纖維素原($p<0.05$)이 正常妊娠과 子癇前症 사이에 有意한 差異가 있었으며, 이 세가지 變數의 子癇前症과 正常妊娠의 分類正確率은 70.9 % 였고, 妊娠週數를 共變數로 한 段階判別analysis에서는 antithrombin III 活性度($p<0.0001$)와 纖維素原($P<0.001$)이 正常妊娠과 子癇前症 사이에 有意한 差異가 있었고 分類正確率은 83.6 %였다. 子癇前症에서 proteic C의 變化는 없으나, antithrombin III 活性度의 有意한 減少로 正常妊娠에 比하여 血液凝固 作用의 增加가 證明되었고, 또한 子癇前症에서 α_2 -plasmin inhibitor 는 減少趨勢가 있었고, 纖維素原의 有意한 減少로 正常妊娠에 比해 纖維素溶解의 增加를 알 수 있었다. 또한 正常妊娠과 子癇前症을 分類할 수 있는 檢查로는 血小板, 纖維素原, antithrombin III 및 α_2 -plasmin inhibitor 等이 有用한 것으로 判斷된다.

子癇前症이 胎兒의 血液凝固 및 纖維素 溶解에 미치는 影響을 알아보기 為하여 正常妊娠婦에서 태어난 新生兒 20名을 對照群으로 하고, 子癇前症 妊娠婦에서 태어난 신생아 11名을 對象群으로 하여 分娩直後 膽帶動脈血을 採取하여 纖維素原, D-dimer, plasminogen, antithrombin III 活性度, α_2 -plasmin inhibitor 및 protein C 를 檢查하여 比較한 結果 對照群과 對象群사이에 差異가 없어서 子癇前症이 胎兒의 血液凝固 및 纖維素溶解에 미치는 影響은 없다고 判斷된다.

-References-

- 1) 김택훈. Recurrent risk for common complication of pregnancy. 대한산부회지 1988 ; 31 : 453.
- 2) 鄭在亨·李正鎬·李衡宗·金宅薰·尹聖道·徐永旭. 妊娠中 高血壓性疾患에 對한 臨床的 研究. 대한산

- 부회지 1990 ; 33 : 1067.
- 3) 임화석·김장희·이탁·김택훈·서영욱. 자간증에 관한 임상적 고찰. 대산산부회지 1986 ; 29 : 1256.
 - 4) Melrose EB. Maternal deaths at King Edward VIII Hospital. S Afr Med J 1984; 65: 161.
 - 5) Hogberg U. Maternal deaths in Sweden, 1978-1980. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 161.
 - 6) Rubin P. Hypertension in pregnancy. J Hypertens 1987; 5(suppl 3):s57.
 - 7) Redman CW. Eclampsia still kills. Br Med J 1988; 296: 1209.
 - 8) Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensin and norepinephrine in toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1968; 100: 218.
 - 9) Gant NF, Daley GL, Chang S, Whalley PJ, McDonald PC. A study of angiotensin pressure response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 1973 52: 2682.
 - 10) Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia. Curr Probl Gynecol Fertil 1990; 8: 6.
 - 11) Friedman SA. Preeclampsia: A review of the role of prostaglandins. Obstet Gynecol 1988; 71: 122.
 - 12) Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 335.
 - 13) Yamaguchi M, Moris N. 6-keto prostaglandin F₁a, thromboxane B₂ and 13,14-dihydro-15 ketoprostaglandin F concentration of normotensive and preeclampsia patients during pregnancy, delivery, and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151: 121.
 - 14) Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. Semin Perinatol 1986; 10: 335.
 - 15) Brown HL, Klein L, Waitzman M. Plasma and amniotic fluid prostacyclin and thromboxane in mild pregnancy-induced hypertension. Am J Perinatol 1987; 4: 152.
 - 16) Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. Maternal and perinatal outcome. Contemp Obstet Gynecol 1987; 156: 1174.

- 17) Long PA, Abell DA, Beischer NA. Parity and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1988; 32: 109.
- 18) Sibai BM, Anderson GD, Adella TN. Eclampsia III. Neonatal outcome, growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 307.
- 19) Sibai BM, Taslimi MM, Adella TN. Maternal perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid-trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 32.
- 20) Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazar A. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501.
- 21) Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of 37 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1174.
- 22) Brown CEL, Purdy PD, Cunningham FG. Head computed tomographic scans in woman with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 915.
- 23) Lee W, Gonik B, Cotton DB. Urinary diagnostic indices in preeclampsia-associated oliguria: Correlation with invasive hemodynamic monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 100.
- 24) Coopland A, Alkjaersig N, Fleicher AP. Reduction in plasma factor XIII (fibrin stabilization factor) concentration during pregnancy. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 144.
- 25) Kasper CK, Hoag MS, Aggelan PM, Stone B. Blood clotting factors in pregnancy: Factor VIII concentrations in normal and AHF-deficient women. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 242.
- 26) Talbert LM, Langdell RD. Normal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 44.
- 27) Astedt B. Significance of placenta in depression of fibrinolytic activity during pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1972; 79: 205.
- 28) Woodfield DG, Cole SK, Allan AGE, Cash JD. Serum fibrin degradation products throughout normal pregnancy. *Br Med J* 1968; 4: 665.
- 29) Schmorl G. Pathologisch Anatomische Untersuchungen über Puerperal Eklampsia. FCW Vogel, Leipzig, 1983.
- 30) Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. Williams Obstetrics. 18th ed, New Jersey, Prentice-Hall International 1989; 653.
- 31) Weiner CP. Clotting alterations associated with the pre-eclampsia/eclampsia syndrome. *Handbook of hypertension* 1988; 10: 241.
- 32) Abildgaard U. Antithrombin and related inhibitors of coagulation. *Recent Adv Blood Coagulation* 1981; 92: 511.
- 33) Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1298.
- 34) Huber H, Brehm R. Veränderungen der Antithrombin III Konzentration bei gestosis Patientinnen. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1984; 188: 223.
- 35) Aznar J, Gilabert J, Estelles A, Espana F. Fibrinolytic activity and protein C in pre-eclampsia. *Thromb Haemostasis* 1986; 55: 314.
- 36) Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Marino FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331.
- 37) American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preeclampsia. Technical Bulletin 1986; No. 91.
- 38) Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Hypertens(B)* 1986; 51: 97.
- 39) Pitkin RM, Witte DL. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *J Am Med Assoc* 1979; 242: 2696.
- 40) Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Chir B, Gebski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1038.
- 41) Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28: 812.
- 42) Pekonen F, Rasi V, Ammala M, Viinikka L, Ylikorkala O. Platelet function and coagulation in normal and preeclamptic pregnancy. *Thromb Res* 1986; 43: 553.
- 43) Rakoczi I, Tallian F, Bagdany S, Gati I. Platelet life

- span in normal pregnancy and pre-eclampsia as determined by a non-radioisotope technique. *Thromb Res* 1979; 15: 553.
- 45) Bick RK. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 1978; 5: 265.
- 46) Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 601.
- 47) Weenink GH, Treffers PE, Kahle LH, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in normal pregnancy. *Thromb Res* 1982; 26: 281.
- 48) Buller HR, Weenink AH, Treffers PE, Kahle LH, Otten HA, Ten Cate JW. Severe antithrombin III deficiency in a patient with pre-eclampsia. *Scand J Haematol* 1980; 25: 81.
- 49) Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 275.
- 50) Weenink GH, Borm JJ, Ten Cate JW, Treffers PE. Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16: 230.
- 51) Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1092.
- 52) Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L, Hauck W. Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 301.
- 53) Espana F, Gilabert J, Aznar J, Estelles A, Kobayashi T, Griffin JH. Complexes of activated protein C with α_1 -antitrypsin in normal pregnancy and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1310.
- 54) Mannucci PM, Vigano S, Bottasso B, Candotti G, Bozzetti P, Rossi E, Pardi G. Protein C antigen during pregnancy, delivery and puerperium. *Thromb Haemostasis* 1984; 52: 217.
- 55) Weiner CP, Kwaan H, Hauck WW, Duboe FJ, Paul M, Wallemark CB. Fibrin generation in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 46.
- 56) Beller FK, Ebert C, Dame WR. High molecular fibrin derivatives in preeclamptic and eclamptic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 9: 105.
- 57) Maki M. Coagulation, fibrinolysis, platelet and kinin-forming systems during toxemia of pregnancy. *Biol Res Pregnancy* 1983; 4: 152.
- 58) Sterling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemostasis* 1994; 52: 176.
- 59) Oian F, Omsjo I, Martin Maltau J, Osterud B. Increased sensitivity to thromboplastin synthesis in blood monocytes from pre-eclamptic patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 511.
- 60) Abitbol MM, Lee HW, Bancroft C. Intravascular coagulation in uterine venous blood of toxemic patients. *Clin Exp Hypertens, Part B Hypertens Pregnancy*, B2 1983; 429.
- 61) Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 855.
- 62) Sibai BM, Watson DL, Hill GA, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal-fetal correlations in patients with severe pre-eclampsia/eclampsia. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 745.
- 63) Weiner CP, Xu C, Kwaan H, Hauck W, Duboe F, Wallemark C, Paul M. Distinguishing pre-eclampsia from chronic hypertension using antithrombin III Proceedings, Society for Gynecologic Investigation 1983.
- 64) Douglas JT, Shah M, Lowe GDO, Belch JJF, Forbes CD, Prentice CRM. Plasma fibrinopeptide A and beta-thromboglobulin in pre-eclampsia and pregnancy hypertension. *Thromb Haemostasis* 1982; 47: 54.
- 65) Edgar W, McKillop C, Howie PW, Prentice CRM. Composition of soluble fibrin complexes in pre-eclampsia. *Thromb Res* 1977; 10: 567.
- 66) Howie PW, Prentice CRM, McNicol GP. Coagulation, fibrinolysis and platelet function in pre-eclampsia, essential hypertension and placental insufficiency. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 46.

- ficiency. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 992.
- 67) Howie PW, Begg CB, Purdie DW, Prentice CRM. Use of coagulation tests to predict the clinical progress of pre-eclampsia. *Lancet* 1976; 2: 323.
- 68) Keane MWD, Burdash N, Faulk WP. Fibrinogen degradation products and Factor VIII consumption in normal and pre-eclamptic pregnancies: role of the placenta. Proceedings, Society of Perinatal Obstetricians Annual Meeting, San Antonio, Texas. 1981.
- 69) Naish P, Clark AD, Winston RML, Peters DK. Serum and urine fibrinogen derivatives in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 861.
- 70) Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Coagulation and fibrinolytic systems in preeclampsia and eclampsia. *Br Med J* 1971; 2: 12.
- 71) Gjonnaess H, Fagerhol MK. Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 363.
- 72) Davidson EC, Phillips LL. Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 624.
- 73) Lox CD, Word RA, Corrigan JJ. Effects of pre-eclampsia on maternal and cord blood clotting activity. *Am J Perinatol* 1985; 2: 279.
- 74) Weiner C, Keller S. Pre-eclampsia is not associated with excess fetal clotting. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 871.