

C형 및 S형 단백 결핍에 의한 혈관 질환

아산재단 강릉병원 외과학교실, ¹진단방사선과학교실

조용필 · 이덕희¹ · 정승문¹ · 장혁재 · 김지수 · 한명식

Vascular Diseases Associated with Protein C and/or S Deficiencies

Yong Pil Cho, M.D., Deok Hee Lee, M.D.¹, Seung Mun Jung, M.D.¹, Hyuk Jai Jang, M.D., Jee Soo Kim, M.D. and Myoung Sik Han, M.D.

Purpose: There are a number of conditions that can lead to a hypercoagulable state, however, protein C and S deficiencies are frequently described as causes of the hypercoagulable states. The aim of this study was to evaluate the clinical features and prognosis of vascular diseases associated with protein C and/or S deficiencies and to determine an adequate treatment modality for such cases.

Methods: We prospectively evaluated 7 cases with vascular disease caused by protein C and/or S deficiencies confirmed with serologic tests.

Results: Four patients showed venous thrombosis, 1 peripheral arterial insufficiency, 1 cerebral venous thrombosis and peripheral arterial insufficiency, and 1 portal vein thrombosis. Surgical intervention was required in 5 patients. Full anticoagulation with heparin sodium followed by warfarin sodium was done in all patients.

Conclusion: Protein C and S deficiencies may influence clinical management. Patients presenting with atypical vascular involvement without evidence of other risk factors should be evaluated for a hypercoagulable state. Once the diagnosis is made, patients should be treated with full anticoagulation. (*J Korean Surg Soc* 2002;62:181-186)

Key Words: Protein C and S deficiencies, Hypercoagulable state, Vascular diseases

중심 단어: C형 및 S형 단백 결핍, 과응고 상태, 혈관 질환

Departments of Surgery and ¹Diagnostic Radiology, Asan Kangnung Hospital, Kangnung, Korea

책임저자 : 조용필, 강원도 강릉시 사천면 방동리 415
☎ 210-711, 아산재단 강릉병원 일반외과학교실
Tel: 033-610-3229, Fax: 033-641-8120
E-mail: ypcho@knh.co.kr

접수일 : 2002년 1월 14일, 게재승인일 : 2002년 2월 5일

서 론

일반적으로 과응고 상태(hypercoagulable state)를 유발시킬 수 있는 선천적 혹은 후천적인 조건들은 많이 있는 것으로 알려져 있다. C형 혹은 S형 단백의 결핍도 과응고 상태를 유발시키는 흔한 원인들 중의 하나이다. C형 혹은 S형 단백의 결핍과 정맥 혈전증의 관계는 잘 알려져 있으며 특히 젊은 환자에서는 동맥 혈전증을 유발시키는 경우도 종종 보고되고 있다.⁽¹⁻⁴⁾ 이에 저자들은 혈관 질환이 있으면서 C형 혹은 S형 단백의 결핍이 확인된 환자들을 대상으로 그들의 임상 양상 및 치료, 예후에 관하여 분석하였다.

방 법

2000년 10월부터 2001년 12월까지 본원 외과에 내원한 환자들 중 별다른 위험 인자나 기여 인자 없이 발생한 정맥 혈전증, 동맥 폐쇄 등의 비특이적인 임상 양상으로 과응고 상태가 의심되는 환자들에서 혈액 채취를 통하여 C형 혹은 S형 단백의 결핍이 확인된 환자들을 대상으로 하였다. C형 혹은 S형 단백 결핍의 검사는 내원 즉시, 항응고 치료 등 어떤 치료를 시작하기 전에 sodium citrate tube에 채취된 혈액을 -70°C 냉동고에 절대 동결 상태로 보관하여 이원임상검사센터(서울특별시 송파구 방이동)에 의뢰하여 항원성 C형 혹은 S형 단백을 측정하였다. 항원성 C형 혹은 S형 단백의 정상 범주인 70~140% 이하인 경우를 C형 혹은 S형 단백 결핍으로 정의하였고 혈관초음파, 혈관조영술, 복부 컴퓨터 단층촬영 등 환자의 임상 양상에 따라 필요하다고 판단되는 방사선학적 영상 검사를 통하여 혈전증의 유무를 확인한 후 이에 따른 각각의 치료를 시행하였고 예후를 분석하였다.

결 과

C형 혹은 S형 단백의 결핍이 확인된 환자는 모두 7명이었고(Table 1) 평균 연령은 48세(35~65세), 남녀비는 5 : 2였다. 임상 양상으로는 사지 정맥의 혈전증을 보인 경우가 4예, 사지 동맥의 혈전증이 1예, 뇌정맥과 사지 동맥의 혈전증을 보인 경우가 1예, 간문맥 및 상장간맥 정맥의 혈전증

을 보인 경우가 1예였다.

1) 사지 정맥의 혈전증

4예의 사지 정맥 혈전증 환자들 중에서는 소복재정맥 혹은 대복재정맥의 반복적이고 이동하는 혈전성 정맥염 (migrating thrombophlebitis)을 보인 경우가 3예(case 1, 2, 3)로 가장 많았고 혈관 초음파를 통하여 혈전증의 유무 및 정도를 확인하였다. 3예의 환자 모두에서 heparin sodium 투여 후 warfarin sodium을 복용시키는 항응고 치료를 시행하였고 2예의 환자에서는 치료에도 불구하고 반복적인 혈전성 정맥염이 악화되는 임상 양상을 보여 정맥염의 분절을 절

제하는 수술을 병행하였다. 전 예에서 심장 및 간기능의 이상은 보이지 않았고 고혈압, 당뇨 등 위험인자도 없었다. 나머지 1예(case 4)는 다발성의 매우 심한 정맥 혈전증을 보였던 63세 여자 환자로 좌간결석 및 담석을 주소로 내원하였고 내원 당시 AST (GOT)/ALT (GPT) 28/12 IU/L, total bilirubin 0.9 mg/dl로 간기능은 정상 범위였고 다른 특이 소견은 없었다. 수술 전 비경구적 영양을 위해 좌측 쇄골하 정맥에 중심 정맥관을 삽입하였고 이후 갑작스러운 좌측 상완의 부종, 허혈성 통증을 호소하였다. 중심 정맥관에 의한, 혹은 과응고 상태에 의한 비특이적인 정맥 혈전증 의심 하에 혈액 채취하였고 C형 및 S형 단백 항원이 각각 14%와

Table 1. Clinical characteristics of 7 protein C and/or S deficiency cases

| Case | Sex/Age | Clinical features | Antigenic protein C/S level (%) |
|------|---------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | F/45 | Thrombophlebitis | 38/97 |
| 2 | M/42 | Thrombophlebitis | 62/38 |
| 3 | M/35 | Thrombophlebitis | 126/47 |
| 4 | F/63 | Deep vein thrombosis | 14/58 |
| 5 | M/36 | Right 1st toe gangrene | 55/83 |
| 6 | M/65 | Seizure, claudication | 58/45 |
| 7 | M/53 | PV*, SMV [†] thrombosis | 62/33 |

*PV = portal vein; [†]SMV = superior mesenteric vein.

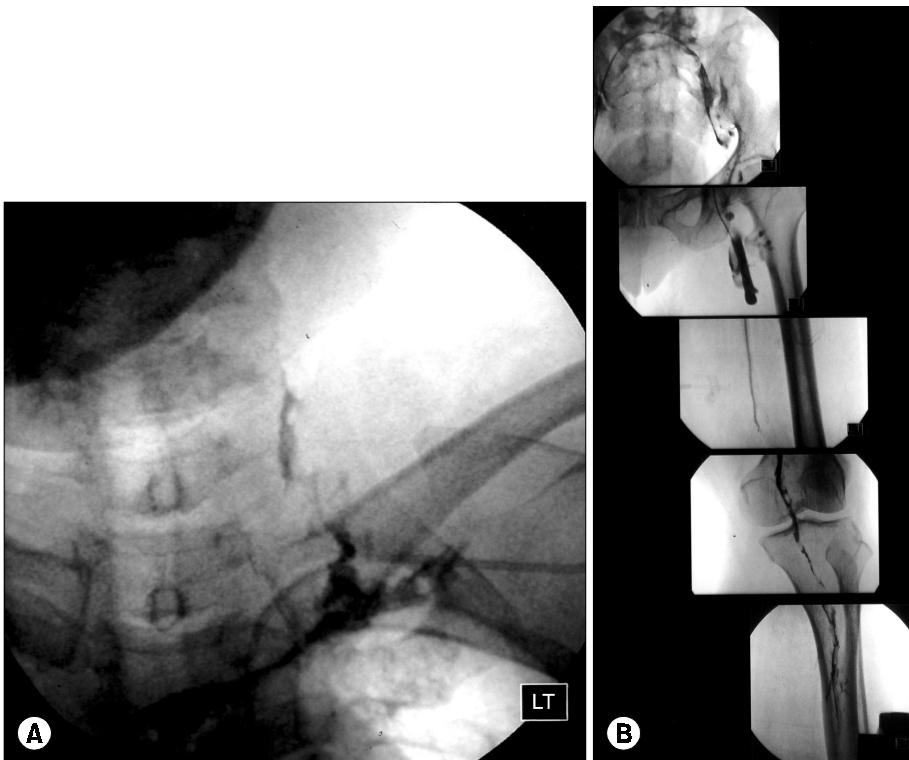


Fig. 1. Venographic findings in case 4. (A) Extensive venous thrombosis of left internal jugular, subclavian and axillary veins. (B) Complete thrombotic occlusion of left iliac and femoral veins.

58%로 감소되어 있는 소견을 보였다. 심한 compartment syndrome으로 혈관 조영촬영상 동맥의 혈류가 좋지 않았으며 내경정맥과 쇄골하정맥, 액와정맥이 모두 혈전으로 막힌 상태를 보였다(Fig. 1A). 근막절개술 후 urokinase로 혈전 용해 치료를 시행하고 heparin sodium으로 항응고 치료를 병행하였으나 좌측 상지 말단부로 혈전 계속 진행되는 양상을 보이고 heparin sodium 투여 후 혈소판 수치가 5,000/mm³까지 감소하는 heparin-induced thrombocytopenia 양상 보이고 피부 괴사가 진행되어 결국 좌측 상지 절단술을 시행하였다. 이후 low-molecular-weight heparin sodium을 통한 항응고 치료를 계속하였고 전신 상태 호전된 후 좌간절제술을 시행하였다. 수술 후 별다른 문제없이 양호한 호전 보이다가 수술 후 13일째 항응고 치료를 계속하고 있었음에도 갑작스러운 좌측 하지의 부종 소견이 나타났다. 혈관 조영술을 시행하였고 좌측 장골정맥, 대퇴정맥이 혈전에 의한 완전 폐쇄 소견을 보여(Fig. 1B) 하대정맥 여과기(IVC filter) 삽입 후 urokinase를 통한 혈전용해 치료를 하고 warfarin sodium으로 항응고 치료를 하면서 퇴원할 수 있었다.

2) 사지 동맥의 혈전증

1예의 사지 동맥 혈전증 환자가 있었다(case 5). 36세 남자 환자로 5개월 전부터의 간헐적인 과행을 보이다가 15일 전 우측 첫 번째 발가락에 괴사 소견을 보여 내원하였다. 내원 당시 ankle-brachial pressure ratio index (ABI)는 우측 하지가 0.28로 극심하게 감소되어 있는 소견을 보였고 흡연의 과거력 외에 다른 동맥경화의 위험 인자는 없었다. 혈관 조영 촬영 결과 우측 외장골동맥, 총대퇴동맥, 포재대퇴동맥이 완전 폐쇄된 소견을 보였고 내측 장골동맥을 통하여 심부 대퇴동맥으로 우회혈관이 형성되어 있는 양상을 보였다(Fig. 2A). 대동맥을 포함한 다른 동맥에는 질병의 증거를 찾을 수 없었고 과응고 상태 의심하에 혈액을 채취, C형 및 S형 단백 결핍에 대한 검사를 했고 항원성 C형 단백질이 55%로 감소되어 있는 소견을 볼 수 있었다. 극심한 허혈성 증상과 발가락의 괴사로 수술을 시행, 심부대퇴동맥 혈관성형술(profundoplasty)을 시행하고 10-mm PTFE (polytetrafluoroethylene)을 사용하여 총장골동맥-심부대퇴동맥 우회술을 시행하였다. 수술 후 ABI는 0.48로 호전된 소견을 보였으나 우측 발가락 괴사 부위의 호전이 없어 6-mm PTFE와 복재정맥을 사용하여 발목부위의 후경골동맥으로 우회술을 시행하였다(Fig. 2B). 수술 후 첫 번째 발가락 절단으로 상처를 치유하였고 heparin sodium 투여 후 warfarin sodium을 투여하는 항응고 치료를 받고 퇴원하였다.

3) 기타

정맥 혹은 동맥을 침범하는 경우 이외에 비특이적인 임상 양상을 보이는 경우가 2예 있었다. 첫 번째 환자는 65세 남자 환자로(case 6) 갑작스러운 간질박작을 주소로 응급실

에 내원하였다. 과거력상 약 1년 전부터의 간헐적인 과행 이외에는 별다른 특이 소견은 없었고 뇌 컴퓨터 단층 촬영에서는 소량의 좌측 두정부 피질하 출혈을 보였다. 혈관 조영술을 시행하였고 뇌혈관 촬영 결과 상시상정맥동(superior sagittal sinus)에 혈전에 의한 부분적인 폐쇄를 관찰할 수 있었고(Fig. 3A) 동시에 시행한 대퇴동맥 조영술에서는 우측 포재성 대퇴동맥의 완전 폐쇄와 심부 대퇴동맥을 통하여 우회 혈관이 발달된 양상을 볼 수 있었다(Fig. 3B). 항원성 C형 및 S형 단백질은 각각 58%와 45%로 감소된 소견을 보였고 low-molecular-weight heparin sodium 투여 후 warfarin sodium을 투여하는 항응고 치료를 하였고 별 다른 합병증 없이 퇴원하였다. 두 번째 환자는 53세 남자 환자로(case 7) 갑작스러운 심한 복통으로 응급실에 내원하였고 내원 당시 복부 전산화 단층 촬영 결과 소장의 전반적인 심한 부종과 상장간막 정맥과 간문맥의 혈전에 의한 완전 폐쇄를 관찰



Fig. 2. Femoral arteriographic findings in case 5. (A) Preoperative arteriography showed complete obstruction of right external iliac artery without visualization of common, superficial femoral, popliteal arteries, and upper two third of lower leg vessels. (B) Postoperative arteriography showed good patency of bypass graft (white arrows; 10-mm PTFE, black arrows; 6-mm PTFE, open arrows; in situ saphenous vein, black arrowhead; anastomotic site between 6-mm PTFE and saphenous vein, open arrowhead; anastomotic site between saphenous vein and posterior tibial artery).

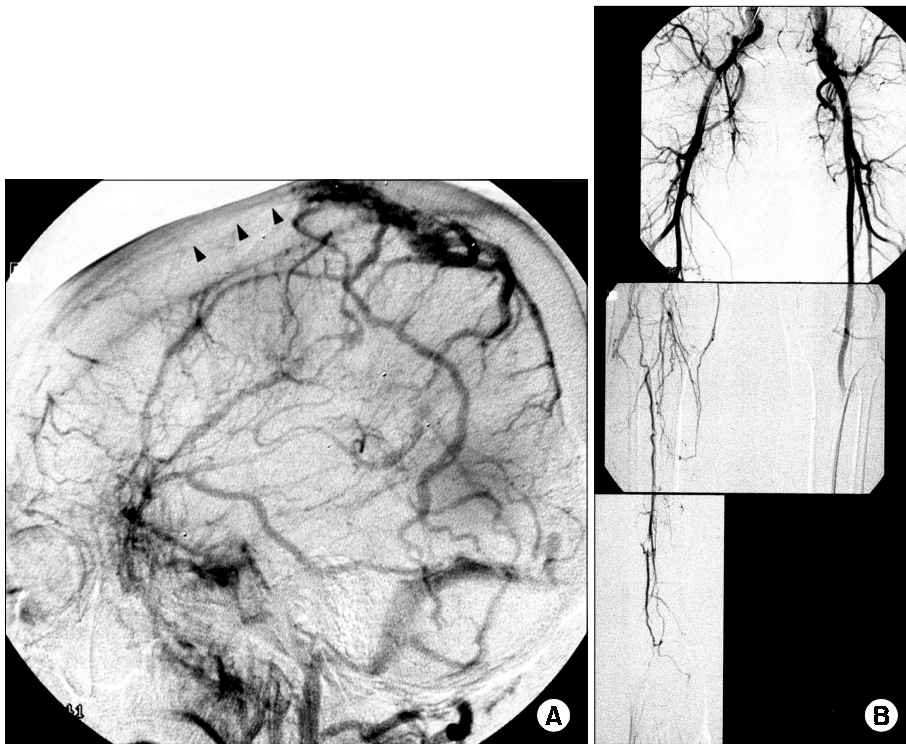


Fig. 3. Transfemoral cerebral and femoral arteriographic findings in case 6. (A) Transfemoral cerebral arteriography showed partial thrombosis of anterior half of superior sagittal sinus (black arrowheads). (B) Femoral arteriography showed complete obliteration of right superficial femoral and distal run-off arteries with well-developed collateral circulation from deep femoral artery.

할 수 있었다. 내원 당시 간기능 검사는 AST (GOT)/ALT (GPT) 62/54 IU/L, total bilirubin 4.9 mg/dl로 증가된 소견을 보였다. 혈액 채취 후 바로 heparin sodium으로 항응고 치료를 하였고 백혈구 증가 및 복부 강직 등으로 전신 마취하에서 진단적 복강경을 시행하였다. 복강경 소견상 소장외의 부종은 관찰되었으나 괴사 혹은 다른 이상 소견은 관찰되지 않아 aPTT가 2~2.5 INR이 유지되도록 heparin sodium을 계속 투여하였고 이후 warfarin sodium을 복용하는 항응고 치료를 하였다. 항원성 C형 및 S형 단백은 각각 62%와 33% 감소된 소견을 보였고 간기능의 정상화와 함께 별다른 합병증 없이 퇴원할 수 있었다.

고 찰

“과응고 상태”라는 말은 일반적으로 응고와 항응고 기전 간의 균형이 깨져서 혈전의 형성이 용이하게 되는 모든 조건을 말한다.(5) 이 같은 과응고 상태를 유발시킬 수 있는 조건들은 많이 있으며 C형 혹은 S형 단백질의 결핍도 과응고 상태를 유발시키는 흔한 원인들 중의 하나로 알려져 있다.(1-4,6,7) C형과 S형 단백질은 비타민 K 의존형 단백질로 알려져 있고 C형 단백질의 활성화된 형태(activated protein C)는 혈액응고 기전의 factor Va와 VIIIa를 비활성화 시키고 뿐만 아니라 C형 단백질은 tissue plasminogen activator의 억제인자를 비활성화시켜 혈장의 자연적인 파브리린 용해현상의 활성화도(natural fibrinolytic activity)를 증가시킨다.(8) S형

단백은 C형 단백질의 보조인자(cofactor)로 작용하게 된다. C형 혹은 S형 단백질의 결핍은 선천적 혹은 후천적으로 유발될 수 있으며 선천적 결핍의 경우에는 상염색체 우성으로 유전된다. 동형접합(homozygous form)의 경우에는 영아기에 사망하게되지만 이형접합(heterozygous form)의 경우에는 항원성 C형 단백질이 70% 이하이며 주로 반복적인 정맥혈전증의 임상 형태를 보이고 외상이나 수술, 임신 등의 유발요인에 의해서 임상 증상의 악화를 가져올 수 있다. 후천성 결핍은 C형과 S형 단백질이 간에서 생산되므로 간기능의 저하로 생산 능력이 떨어질 때 나타날 수 있다. 현재까지 알려진 C형 혹은 S형 단백질의 결핍의 유일한 치료는 항응고 치료지만 C형 혹은 S형 단백질의 결핍 환자 모두에서 혈전증의 증상이 나타나는 것은 아니며 증상이 없는 C형 혹은 S형 단백질의 결핍 환자에서는 특별한 치료가 필요하지 않고 특히 Esmon에 의하면 아무런 임상 증상도 나타내지 않는 수혈자들 중 0.3%에서 C형 단백질의 결핍이 있는 것으로 보고한 바 있다.(9)

C형 혹은 S형 단백질의 결핍 환자에서 나타나는 임상 양상은 주로 정맥혈전증으로 정맥혈전증이 있는 젊은 남자 환자에서 많게는 4~5%에서 C형 혹은 S형 단백질의 결핍이 있다고 보고되기도 했지만 동맥 혈전증의 유발과도 관련이 있다는 증례 보고들이 있어 왔다.(5) 그러나 동맥 혈전증이 있는 환자에서 C형 혹은 S형 단백질의 결핍이 원인이 되는 경우의 정확한 빈도는 알려져 있지 않으며 특히 이 같은 경우 동맥 혈전증의 자연 경과, 동맥 촬영상의 특징, 혹은

수술, 혈전용해 치료 등을 포함한 치료 방침 등에 대해서도 확립된 바 없다. 다만 C형 혹은 S형 단백질 결핍과 연관된 동맥 질환 환자에서 우회 수술 등의 외과적 치료를 시행하는 경우 조기 우회로 폐쇄 등이 보고된 바 있으며 따라서 수술 후에도 별다른 금기 사항만 없다면 평생 항응고 치료가 필요하다는 보고만이 있을 뿐이다.

항응고 치료 시 유의할 점은 warfarin sodium의 복용으로 항응고 치료를 시작하는 동안 혈액이 일시적으로 과응고 상태에 있을 수 있다는 것이다. 이 같은 현상은 간에서 생산되는 인자들 중 반감기가 짧은 C형 단백질, S형 단백질, factor VII 등의 생산이 비교적 반감기가 긴 factor II, factor IX, factor X 등에 의해서 억제될 수 있고 따라서 C형 및 S형 단백질 결핍이 있는 환자에서 warfarin sodium의 복용이 항응고 인자들의 결핍을 더욱 악화시킬 수 있다. C형 및 S형 단백질 결핍의 악화는 미세순환계의 혈전증(microcirculatory thrombosis)으로 진행하여 warfarin에 의한 피부 괴사(warfarin-induced skin necrosis)를 일으키게 된다.(10) 항응고 치료와 관련된 이 같은 합병증을 예방하기 위해서는 혈전증의 임상 증상을 보이는 어떤 환자에서도 heparin sodium, low-molecular-weight heparin sodium, argatroban 혹은 hirudin 등으로 반드시 전신적인 항응고 치료를 시작한 후에 warfarin sodium을 복용시켜야 한다. 혈전증의 임상 증상이 나타난 환자에서는 특별한 금기 사항만 없다면 평생 항응고 치료를 해야 하는 것으로 알려져 있다.

저자들이 경험한 C형 혹은 S형 단백질 결핍 환자들은 일반적으로 알려져 있는 바와 같이 젊은 연령 층에 국한된 특정 연령 분포를 보이지도 않았고 그 임상 양상도 사지의 정맥, 동맥뿐만 아니라 뇌혈관, 복부 혈관 등 매우 다양하게 나타남을 경험할 수 있었다. 일부의 경우에서는(case 4) 그 임상 양상의 발현이 매우 심하여 혈전 발생에 대하여 혈전용해제, 항응고제 등의 치료에도 불구하고 사지의 절단이 필요하거나 항응고 치료 중에도 다른 부위에 심부 정맥 혈전증이 발생하는 등 심한 임상 양상을 경험할 수 있었다. 특히 동맥 폐쇄를 나타낸 환자들의 경우(case 5, 6) 비록 적은 예이기는 하지만 별 다른 위험 인자 없이, 혈관 조영촬영상 다른 동맥에는 동맥경화 등 질병의 증거가 없으면서 장골동맥, 대퇴동맥 등 사지의 큰 동맥을 침범하는 특징적인 임상 양상 및 혈관 조영촬영 소견을 볼 수 있었다. 따라서 C형 혹은 S형 단백질 결핍과 관련된 동맥 폐쇄의 경우 수술 후 조기 우회로 폐쇄와 수술 후 평생 항응고 치료가 필요한 것으로 보고되고 있음을 고려할 때 저자들의 예에서처럼 비특이적인 임상 양상과 혈관 조영촬영 소견을 보이는 경우 과응고 상태에 대한 검사는 환자의 치료 방침을 결정하는데 매우 중요한 것으로 생각한다. C형 혹은 S형 단백질 결핍이 선천적이었는지 아니면 간질환 등 후천적인 원인에 의한 것이었는지에 대한 구분은 쉽지 않다. 저자들의 예 중 간문맥과 상장간막 정맥의 혈전이 있던 환자의 경우(case

7) 내원 당시 간기능의 심한 저하를 보여 간기능의 저하에 의한 후천적인 C형 혹은 S형 단백질 결핍으로 생각할 수도 있었으나 내원 5개월 전 시행했던 간기능 검사가 AST (GOT)/ALT (GPT) 28/35 IU/L, total bilirubin 0.6 mg/dl로 정상 범위에 있었고 다른 간염의 증거가 없었으므로 선천적인 C형과 S형 단백질 결핍으로 인하여 간문맥 및 상장간막 정맥의 폐쇄가 유발되고 이차적으로 간기능 저하가 온 것으로 판단되어 본 연구에 포함시켰다. 본 연구에 포함시키지는 않았지만 저자들이 경험한 특이한 경우로는 71세 여자 환자로 갑작스러운 좌측 하지의 휴식통을 주소로 응급실에 내원하였고 혈관 조영촬영상 좌측 장골 동맥이 완전히 폐쇄된 소견을 보였고 심전도상 이상 소견은 없었다. 이학적 검사에서 복부에 종괴가 촉지되었으나 심한 허혈성 증상으로 응급으로 좌측 대퇴동맥 접근을 통하여 장골동맥 혈전제거술을 시행하였고 수술 전 측정된 항원성 C형과 S형 단백질이 49%, 29%로 매우 감소된 소견을 보였다. 이후 시행된 검사에서 복막 전이를 동반한 위암이 있는 것으로 발견되었고 이 같이 범발성 종양이 있는 환자의 경우 방종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)으로 인하여 과응고 상태에 있을 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이라 본 연구에서는 제외하였으나 방종양성 증후군으로 인하여 C형 혹은 S형 단백질 결핍이 유발되는지에 대해서는 앞으로 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

C형 혹은 S형 단백질 결핍에 의한 혈관 질환의 경우 그 임상 양상은 매우 다양하였으며 일부에서는 매우 광범위한 혈관 침범 양상을 보였다. 앞으로 좀 더 많은 연구와 임상 경험이 필요하겠지만 현재까지 알려진 유일한 치료 방법이 특별한 금기 사항만 없다면 평생 항응고 치료이며 특히 동맥 폐쇄 환자의 경우 수술 후 낮은 개존율 등을 고려할 때 비정상적인 임상 소견 및 혈관 조영촬영 소견을 보이는 환자에서 과응고 상태에 대한 의심 및 검사가 필요할 것으로 사료되며 이러한 환자에서 평생 동안의 항응고 치료는 환자의 예후를 결정하는 중요한 요소일 것으로 생각되었다.

감사의 글

본 연구에 많은 도움을 주신 이원임상검사센터의 오귀영 선생님께 진심으로 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
- 2) De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia:

- Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
- 3) Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341:134-8.
 - 4) De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;72:352-8.
 - 5) Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, Sawchuk AP, Mulder SG, Anderson CP, et al. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989;9:334-41.
 - 6) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Studies on congenital protein C deficiency in Japanese: prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive diseases. *Seminars Thromb Hemost* 2000;26:11-6.
 - 7) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res* 1999;94:69-78.
 - 8) Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298.
 - 9) Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987;235:1348-52.
 - 10) Cole MS, Minifee PK, Wolma FJ. Coumadin necrosis: a review of the literature. *Surgery* 1988;103:271-7.
-