

신증후군 환자에서 혈장 Protein C 및 S의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실

박종훈 · 김형직 · 하성규 · 이호영 · 한대석

〈요 약〉

신증후군 환자에서는 혈전-색전증의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며, antithrombin III와 같은 혈액응고 조절단백의 요 손실로 인한 혈액응고 항진 등이 중요한 기전으로 간주되고 있다. 그러나 이러한 혈액응고계의 이상을 보이는 환자에서 혈전-색전증이 모두 나타나는 것은 아니며, antithrombin III치가 정상인 경우와 같이 혈액응고계의 이상이 없이도 혈전-색전증이 나타날 수 있다. 최근에는 protein C 및 S와 같은 다른 항응고 단백의 변화가 신증후군 환자의 혈액응고계에 미치는 영향에 대해서 연구가 이루어지고 있으나, 그 결과는 보고자마다 상당한 차이를 보인다. 이에 저자들은 신증후군 환자에서 혈장 protein C활성도 및 free protein S의 임상적 의의 및 이들과 혈장 antithrombin III활성도와의 상관 관계를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

신증후군으로 확인된 성인 환자군 17명 및 건강 대조군 20명에서 혈장 antithrombin III활성도, 혈장 protein C활성도와 혈장 free protein S농도를 각각 측정하여, 두 군 사이의 검사 결과를 비교 분석하였고, 신증후군 환자군에서 조직학적 형태에 따른 혈장 protein C활성도의 차이를 분석하였다.

1) 신증후군 환자군의 혈장 antithrombin III활성도($69.2 \pm 14.9\%$)는 대조군($104.6 \pm 6.5\%$)보다 통계학적으로 유의하게 낮았고($p < 0.001$), 17명의 환자 중 13명(76.5%)에서 정상 참고치보다 감소하였다. 신증후군 환자군의 혈장 protein C활성도($149 \pm 37.3\%$)는 대조군($103.0 \pm 9.6\%$)보다 통계학적으로 유의하게 높았으며($p < 0.001$), 17명의 환자 중 14명(82.4%)에서 정상 참고치보다 증가하였다. 그러나 신증후군 환자군의 혈장 free protein S농도($91.2 \pm 22.5\%$)는 대조군($101.1 \pm 10.3\%$)과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

2) 혈장 antithrombin III활성도가 낮은 대부분의 신증후군 환자에서 혈장 protein C활성도는 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 상관 관계는 발견할 수 없었다.

3) 신증후군 환자군 중에서 조직학적으로 미소변화 신증후군인 경우 다른 조직학적 형태 보다 혈장 protein C활성도가 통계학적으로 유의하게 높았고($p < 0.05$), 이들 7명 환자 모두 혈장 protein C활성도는 정상 참고치보다 증가되었으며, 혈장 antithrombin III활성도는 정상 참고치보다 감소하였다.

신증후군 환자에서 혈장 antithrombin III활성도의 감소가 혈전-색전증의 위험성을 높이는 가능한 원인으로 생각되며, 혈장 protein C활성도의 증가는 antithrombin III감소에 의한 혈액응고 촉진을 보상하는 역할을 하리라 사료된다. 또한 본 연구에서 미소변화 신증후군의 경우 다른 조직학적 형태보다 혈장 protein C활성도가 유의하게 높은 수치를 보인 바, 앞으로 더 많은 신증후군 환자를 대상으로 한 연구로 그 임상적 의의를 규명할 필요가 있을 것으로 사료된다.

서 론

신증후군(이하 NS로 약함)환자에서는 혈전-색전증의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며¹⁾, 그 발생율은 8.5~28%로 보고되고 있다^{2~5)}. 혈전-색전증의 주요한 원인으로는 혈소판 수의 증가 및 기능 항진⁶⁾, 혈액응고 인자의 혈장 농도 증가⁷⁾, 섬유소 용해의 감소²⁾, antithrombin III(이하 AT-III로 약함)과 같은 혈액응고 조절단백의 저 손실로 인한 혈액응고 항진³⁾ 등이 중요한 기전으로 거론되고 있다. 그러나 이러한 혈액응고계의 이상을 보이는 환자에서 혈전-색전증이 모두 나타나는 것은 아니며, AT-III치가 정상인 경우와 같이 혈액응고계의 이상이 없어도 혈전-색전증이 나타날 수 있다¹⁾. 최근에는 protein C 및 S system과 같은 다른 항응고 기전의 이상이 NS환자의 혈액응고계에 미치는 영향에 대해 연구가 이루어지고 있다.

Protein C(이하 PC로 약함)은 vitamin K-의존 단백으로 간에서 생성되며 thrombin에 의해 활성화된다. 활성화된 PC는 thrombin 생성의 중요한 요소인 혈액응고 인자 Va와 VIIIa를 불활성화시켜 혈액응고를 억제하며, tissue-type plasminogen activator inhibitor를 억제함으로써 섬유소 용해 기능을 항진시키는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 유전성 PC결핍증 환자에서는 재발성 정맥 혈전증의 위험성이 높다고 보고되어 있다^{9~11)}.

Protein S(이하 PS로 약함)역시 vitamin K-의존 단백으로 PC의 보조인자 역할을 하며, 활성화된 PC가 혈소판이나 내피세포 표면에 결합되는 과정에 필수적이다¹²⁾. 혈장내 PS는 2가지 형태로 존재한다. 그 하나는 free PS로서 total PC의 30~40%를 차지하며, 또 하나는 C4b-binding protein(C4BP)과 고분자 결합물질로서 존재하고 classical pathway의 조절에 참여하는 2가지 형태로 나눌 수 있다¹³⁾. Free PS만이 활성화된 PC의 보조인자로서의 역할을 수행할 수 있다¹⁴⁾. 유전성 PS결핍증^{15~18)} 외에도 임신¹⁹⁾, 경구용 피임제 투여시²⁰⁾, 범발성 혈관내 응고증²¹⁾, 패혈증²³⁾, 여러가지 간질환²¹⁾, 및 당뇨병²²⁾ 등에서 이차적인 PS결핍증을 보일 수 있으며, 이러한 질환들에서는 이차적인 PS결핍증이 혈전-색전증의 위험인자 중 하나로 알려져 있다.

저자들은 NS환자에서 혈장 PC활성도 및 free PS의 임상적 의의 및 이들과 혈장 AT-III와의 상관 관계를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

환자군으로 1993년 8월부터 1994년 8월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원에 입원하여, 24시간 요 검사상 3.5g 이상의 단백뇨를 보여 NS으로 확인된 환자 17명을 대상으로 하였다. 당뇨병, 간질환 및 감염증 등의 임상적 소견이 있는 환자는 대상에서 제외하였으며, 부신피질 호르몬제나 면역억제제를 투여받고 있는 NS환자도 연구 대상에서 제외하였다. 이들 17명 NS환자군의 평균 연령은 28.6세(16세~50세)였고, 성별의 분포는 남자 12명, 여자 5명이었다. 신생검상의 조직학적 진단은 미소변화 신증후군(이하 MCNS로 약함) 7명, 막성증식성 사구체신염(이하 MPGN으로 약함) 4명, 막성 사구체신염(이하 MGN으로 약함) 3명, 국소성분절성 사구체경화증(이하 FSGS으로 약함) 1명, IgA 신병증 2명이었다. 이들의 혈청 albumin농도는 $2.2 \pm 0.8\text{g/dl}$ (평균土표준편차), 24시간 요단백 배설량은 $12.5 \pm 7.0\text{g}$ 이었으며, 혈청 creatinine 농도는 $1.14 \pm 0.85\text{mg/dl}$ 이었다 (Table 1, 3).

대조군으로는 간질환, 신장질환 및 혈액응고장애 등의 임상적 소견이 없는 건강한 성인 남녀 20명을 대상으로 하였으며, 이들의 평균 연령은 32.5세(21세~48세)였고, 성별 분포는 남자 11명, 여자 9명이었다.

2. 연구 방법

1) 혈장 AT-III 및 PC 활성도와 혈장 free PS검사 및 분석

환자군 및 대조군의 정맥혈을 채혈하여 2,000rpm에서 15분간 원심 분리하고 여기서 얻은 혈장을 검체로 사용하였다.

혈장 AT-III 활성도는 Stachrome AT-III(Diagnostic Stago, France)를 사용하여 기질 비색법(synthetic chromogenic substrate method)으로 측정하였고, 혈장 PC활성도는 Stachrome protein C (Diagnostic Stago, France)를 사용하여 같은 방법

Table 1. Plasma Level of AT-III Activity, PC Activity and Free PS in Patients with NS and Normal Control Group

	No.	Age(yr)	SA(g/dl)	UP(g/24hr)	SCr(mg/dl)	AT III(%)	PC(%)	free PS(%)
NS group	17	28.6±10.7 (16~50)	2.2±0.8 (1.1~3.8)	12.5±7.0 (3.6~23.8)	1.14±0.85 (0.5~3.9)	69.2±14.9 (45~100)	149.3±37.3 (82~208)	91.2±22.5 (36~120)
Control group	20	32.5±7.6 (21~48)	4.3±0.4 (3.7~4.9)	ND	0.76±0.31 (0.4~1.0)	104.6±6.5 (92~119)	103.0±9.6 (89~128)	101.1±10.3 (88~120)
p value	-	NS	<0.001	-	NS	<0.001	<0.001	NS

No. : Number of cases, SA : Serum Albumin, UP : Urine protein, SCr : Serum creatinine, ND : Not Done, NS : Not Significant, () : range of data

Table 2. Linear Correlation Coefficient Between AT-III, PC Activity and Related Factors

	Mean±SD	Correlation coefficient	
		AT-III	PC
AT-III(%)	69.2±14.9	-	-0.0877
PC activity(%)	149.3±37.3	-0.0877	-
free PS(%)	91.2±22.5	-0.5393	0.3674
SP(g/dl)	4.47±1.04	0.3154	0.0089
SA(g/dl)	2.2±0.8	0.0835	0.0392
UP(g/24hr)	12.5±7.0	-0.1075	0.2271
Scr(mg/dl)	1.14±0.85	0.7653**	-0.2066
Ccr(ml/min)	96.70±40.80	-0.5763*	0.4916

SP : Serum protein, SA : Serum albumin

UP : Urine protein, Scr : Serum creatinine

Ccr : Creatinine clearance

**p<0.001

*p<0.01

으로 측정하였으며, 혈장 free PS antigen 농도는 Ascerchrome Protein S(Diagnostica Stago, France)를 사용하여 효소면역법(ELISA)으로 측정하였다. 이들 각각의 검사는 15명 이상의 정상 pooled plasma와 함께 시행하였으며, 이 정상 pooled plasma의 분석치를 100%로 하였을 때 각각의 분석치를 비교하여 %로 표시하였다.

2) 통계 분석

환자군과 대조군 각각의 검사 자료에 대한 통계 분석은 SPSS program을 사용하였으며, 각 자료의 수치는 평균±표준편차로 나타내었다. 두 군 사이의 차이를 비교하기 위하여 Student-test를 사용하였으며, NS환자군에서 여러가지 변수간의 상관 관계를 알아보기 위하여 Pearson correlation을 이용하였다. NS환자군에서 조직학적 진단에 따른 혈장 PC활성도의 비교 분석에는 one way ANOVA test를 사용하였다.

결 과

1. NS환자군과 대조군의 비교

NS 환자군의 혈장 AT III 활성도(69.2±14.9%, range : 45~100%)는 대조군(104.6±6.5%, range 92~119%)보다 통계학적으로 유의하게 낮았고($p<0.001$), 17명의 환자 중 13명(76.5%)에서 AT-III의 정상 참고치(77~128%)보다 낮았다. NS환자군의 혈장 PC활성도(149.3±37.3%, range 82~208%)는 대조군(103.0±9.6%, range 89~128%)보다 통계학적으로 유의하게 높았으며($p<0.001$), 17명 환자 중 14명(82.4%)에서 혈장 PC의 정상 참고치(66~113%)보다 높은 결과를 나타내었다. 그러나 NS환자군의 혈장 free PS농도(91.2±22.5%, range 36~120%)는 대조군의 혈장 free PS농도(103.4±11.0%, range 88~120%)와 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$)(Table 1).

2. NS환자군에서 혈장 AT-III 및 PC활성도와 기타 혈액 및 요검사 사이의 상관 관계

혈장 AT III활성도가 낮은 대부분의 NS환자에서 혈장 PC활성도는 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 상관 관계는 없었고, 혈장 AT-III활성도와 혈청 creatinine사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으며($r=0.7653$, $p<0.001$), 혈장 AT-III활성도와 creatinine청소율 사이에도 통계학적으로 유의한 역상관 관계를 나타냈다($r=-0.5763$, $p<0.01$) (Table 2).

그러나 혈장 PC활성도와 기타 혈액 및 요검사 사이에는 유의한 상관 관계를 관찰할 수 없었다(Table 2).

Table 3. PC Activity in Various Pathologic Types of NS

No.	PC activity(%)	
MCNS	7	174.7 ± 30.9**
MPGN	4	138.5 ± 39.4
MGN	3	142.3 ± 22.5
FSGS	1	113.5 ± 37.5
IgA	2	107.0

Data are expressed as mean ± SD.

**means significant difference between MCNS group and other pathologic groups ($p < 0.05$)

3. NS환자군에서 조직학적 진단에 따른 혈장 PC활성도의 비교

NS환자군 중에서 조직학적으로 MCNS인 경우 다른 조직학적 형태 보다 혈장 PC활성도가 통계학적으로 유의하게 높았으며($p < 0.05$), MCNS인 7명 모두 혈장 PC활성도는 정상 참고치 보다 높았고, 혈장 AT-III활성도는 정상 참고치보다 낮게 나타났다(Table 3).

고 안

NS환자에서 혈전-색전증의 위험성이 높은 원인으로 혈소판 수의 증가 및 기능 항진⁶⁾, 혈액응고인자의 혈장 농도 증가⁷⁾, 섬유소 용해의 감소⁸⁾, antithrombin III와 같은 혈액응고 조절단백의 요손실로 인한 혈액응고 항진⁹⁾등이 알려져 있으나 아직까지 명확하게 규명되지는 못하였으며, 이러한 혈액응고계 이상이 전체적으로는 상호 보상적인 역할을 나타낼 수도 있다고 알려져 있다¹⁰⁾. 최근에는 NS환자에서 protein C 및 S system과 같은 다른 항응고 기전의 이상에 대한 연구가 이루어지고 있다.

PC는 vitamin K-의존 단백으로 간에서 생성되며 thrombin에 의해 활성화된다. 활성화된 PC는 thrombin생성의 중요한 요소인 혈액응고 인자 Va와 VIIa를 불활성화시켜 혈액응고를 억제하며, tissue-type plasminogen activator inhibitor를 억제함으로써 섬유소 용해 기능을 항진시키는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 유전성 PC결핍증 환자에서는 재발성 정맥 혈전증의 위험성이 높다고 보고되어 있으며⁹⁻¹¹⁾, 만성 간질환,

성인성 호흡장애 증후군(ARDS), 범발성 혈관내 응고증 및 수술 후에도 혈장내 PC가 감소될 수 있음이 보고 되었다²⁴⁾. 혈액내 PC의 측정 방법에는 PC antigen의 농도를 직접 검사하는 방법과 간접적으로 PC의 항응고 활성도를 측정하는 방법이 있으며, 이 두 가지 검사 방법 사이에는 유의한 상관성을 보인다고 알려져 있다^{25,26)}.

PS역시 vitamin K-의존 단백으로 PC의 보조인자 역할을 하며, 활성화된 PC가 혈소판이나 내피세포 표면에 결합되는 과정을 촉진한다¹²⁾. 혈장내 PS는 2가지 형태로 존재한다. 하나는 free PS(분자량 69,000dalton)로서 total PC의 30-40%를 차지하며, 또 하나는 C4b-binding protein(C4BP, 분자량 640,000 dalton)과 고분자 결합물질로서 존재하고 classical pathway의 조절에 참여하는 2가지 형태로 나눌 수 있다¹³⁾. 이 두 가지 형태 중 free PS만이 활성화된 PC의 보조인자로서 역할을 수행할 수 있다¹⁴⁾. 유전성 PS 결핍증¹⁵⁻¹⁸⁾외에도 임신¹⁹⁾, 경구용 피임제 투여시²⁰⁾, 범발성 혈관내 응고증²¹⁾, 폐혈증²³⁾, 여러가지 간질환²¹⁾ 및 당뇨병²²⁾등에서 이차적인 PS결핍증을 보일 수 있으며, 이러한 질환에서 혈전 색전증의 위험성이 높은 원인 중 하나로 알려져 있다. 혈액내 PS의 측정 방법에는 PS활성도를 측정하는 방법이 있으며, 혈장내 total 및 free PS antigen농도를 측정하는 방법이 있다²⁶⁾.

NS에서 여러가지 혈장 단백의 turnover와 농도에 현저한 변화가 초래될 수 있는 것은 잘 알려진 사실이며, 혈액응고계에 작용하는 여러가지 단백 역시 예외는 아니다¹⁰⁾. NS환자에서 albumin과 비슷한 분자량을 갖는 AT-III, PC 그리고 free PS의 요리를 통한 손실로 이들의 혈장 수치가 정상인보다 낮을 것이라고 추측할 수 있고, 이로 인하여 혈전-색전증의 위험성이 높아질 수 있으리라 생각되나, 그 동안의 연구에 의하면 혈장 AT-III 및 PC의 antigen농도 및 활성도, 혈장 PS활성도 및 total PS, free PS는 보고자마다 상당한 차이가 있어 NS환자에서 이들의 임상적 의의는 아직까지 불확실한 상태이다.

Kauffmann 등²⁷⁾은 9명의 NS환자 중 8명에서 혈장 AT-III농도가 감소되어 있었고 이 중 1명은 신정맥 혈전증이 동반되었다고 보고하였으며, Panicucci 등²⁸⁾은 NS에서 혈장 AT-III농도의 감소는 AT-III의 요

손실 때문이라고 하였다. 그러나 혈장 AT-III 농도가 정상인 NS환자에서도 혈전-색전증의 발생이 다수 보고되어 있고¹⁾, 혈장 AT-III 농도 감소외에 다른 여러 가지 원인이 복합적으로 작용할 수 있다고 알려져 있다.

Vigano-D'Angelo 등²⁶⁾에 의하면 NS환자에서 혈장 PS 활성도가 감소하였으며, 이는 혈액내 C4b-binding protein 증가로 더 많은 free PS가 이들과 복합체를 형성하고, 또한 free PS의 요손실이 동반되어 free PS 가 감소되기 때문이라고 하였다. 그러나 이들 환자에서 total PS는 오히려 증가되었다고 보고하였으며, NS환자에서 혈장 PS 활성도 및 free PS의 감소가 혈전-색전증의 위험성을 증가시키는 요인이 될 수 있다고 주장하였다.

그러나 Vaziri 등²⁹⁾은 NS환자에서 혈장 AT-III antigen 농도는 감소된 반면, 혈장 PC antigen 농도 및 활성도와 total 및 free PS는 모두 증가되었으며, AT-III antigen 농도와 혈장 PC 사이에 유의한 역상관 관계가 있어, 혈장 PC의 증가가 NS환자에서 AT-III의 감소에 의한 혈전-색전증의 위험성을 방지하는 역할을 한다고 주장하였다. Mannucci 등²⁵⁾도 NS환자에서 혈장 AT-III antigen 농도 및 활성도는 정상인 반면 혈장 PC antigen 농도 및 활성도는 증가되는 것으로 보아 증가된 혈장 PC가 NS의 혈전-색전증의 위험성을 낮추는 역할을 한다고 보고하였다. Pabinger-Fasching 등³⁰⁾과 Cosio 등³¹⁾의 연구에서도 이와 유사한 결과를 나타내었으나, Sorensen 등²⁴⁾은 11명의 NS환자에서 혈장 PC 활성도가 정상이었다고 보고하였다.

이와같이 일치되지 않고 심지어 상반된 결과를 보이는 것은 각 연구자마다 검사 방법의 차이가 있고 연구 대상 환자의 단백뇨 정도, 신기능(creatinine 제거율) 및 기저 신질환의 병리학적인 차이 등을 생각해 볼 수 있다.

본 연구의 경우 NS환자군에서 정상 대조군보다 혈장 AT-III 활성도는 유의하게 낮았고, 혈장 PC 활성도는 유의하게 높았으며, 혈장 AT-III 활성도가 낮은 대부분의 NS환자에서 혈장 PC 활성도는 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 상관 관계는 발견할 수 없었다. 이 결과는 Vaziri 등²⁹⁾의 보고와 일치하나, 본 연구의 NS환자군에서는 혈장 free PS가 대조군과 통

계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈장 PC가 높은 원인으로 생각할 수 있는 것은 PC(분자량 62,000 dalton) 및 기타 vitamin K-의존 혈액응고 인자들은 albumin이나 AT-III보다 현저한 음전하를 띤다고 하며³⁰⁾ 이러한 이유로 유사한 분자량을 갖는 albumin이나 AT-III(분자량 58,000 dalton)보다 요를 통한 소실이 적은 것을 들 수 있으나, 간에서의 생산이 증가된 것이 더 중요한 원인으로 보고되고 있다³⁰⁾.

이상의 결과로 NS환자에서 혈장 AT-III 활성도의 감소가 혈전-색전증의 위험성을 높이는 가능한 원인으로 생각되며, 혈장 PC 활성도의 증가는 AT-III 감소에 의한 혈액응고 촉진을 보상하는 역할을 하리라고 사료된다. 또한 본 연구에서 MCNS의 경우 다른 조직학적 형태의 NS보다 혈장 PC 활성도가 통계학적으로 유의하게 높아 다른 조직학적 형태의 NS보다 혈전-색전증의 위험도가 낮을 것으로 추측할 수 있으나 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구로 그 임상적 의의를 규명할 필요가 있을 것으로 사료된다.

= Abstract =

Clinical Significance of Plasma Protein C and S in Patients with Nephrotic Syndrome

Chong Hoon Park, M.D., Hyong Jik Kim, M.D.
Sung Kyu Ha, M.D., Ho Yung Lee, M.D. and
Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: Patients with nephrotic syndrome have increased risk of various thromboembolic complications. Renal loss of regulatory proteins of the coagulation system such as antithrombin III have been suggested as important underlying mechanism for thromboembolic tendency of nephrotic syndrome, but the precise mechanism has not been clearly recognized. Recently, the importance of protein C and protein S as another major anticoagulant proteins has been established and researches have been performed to prove their roles in patients with nephrotic syndrome, but only yielded conflicting results. Therefore we undertook this study to evaluate the role of antithrombin III, protein C and S in nephrotic

syndrome.

Method : we measured plasma protein C activity, free protein S concentration and antithrombin III activity in 17 adult patients with NS. The data were compared with those obtained in a control group of normal 20 adults.

Results :

1) Plasma antithrombin III activity in nephrotic syndrome group($69.2 \pm 14.9\%$) was significantly lower than found in the control group($104.6 \pm 6.5\%$, $p < 0.001$). In 13(76.5%) patients among 17 nephrotic patients, plasma antithrombin III activity was below the normal range. Plasma protein C activity in nephrotic syndrome group($149.3 \pm 37.3\%$) was significantly higher than measured in control group($103.0 \pm 9.6\%$, $p < 0.001$). In 14(82.4%) patients among 17 nephrotic patients, plasma protein C activity was above the normal range. But there was no significant difference in plasma free protein S concentration between nephrotic syndrome group($91.2 \pm 22.5\%$) and normal control group($103.4 \pm 11.0\%$).

2) Most nephrotic patients with low antithrombin III activity had high plasma protein C activity, but there was no significant correlation between the values of either assay.

3) In 7 patients with minimal change nephrotic syndrome, plasma protein C activity was significantly higher than patients with other pathologic types of nephrotic syndrome($p < 0.05$). In all these 7 patients with minimal change nephrotic syndrome, plasma protein C activity was above the normal range, and plasma antithrombin III activity was below the normal range.

Conclusion : These observations suggest that low plasma levels of antithrombin III activity may be the cause of increasing the risk of thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome, and increased plasma protein C activity in nephrotic patients may afford some protection against the thrombotic diathesis associated with antithrombin III deficiency. Interestingly, in patients with minimal change nephrotic syndrome, plasma protein C activity was significantly higher than patients with other pathologic types of nephrotic syndrome, but further studies with more patients would be needed to prove its clinical significance.

Key Words: Nephrotic syndrome, Antithrombin III, Protein C, Protein S

REFERENCES

- 1) Cameron JS: *Coagulation and thromboembolic complications of the nephrotic syndrome*. *Adv Nephrol* **13** :75-114, 1984
- 2) Kanfer A, Kleinknetcht D, Broyer M, Josso F: *Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia*. *Thromb Diath Haemorrh* **24** :562-571, 1970
- 3) Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA: *Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome*. *Am J Med* **65** :607-613, 1978
- 4) Llach F, Papper S, Massry SG: *The clinical spectrum of renal vein thrombosis; acute and chronic*. *Am J Med* **69** :819-827, 1980
- 5) Kuhlmann U, Steurer J, Rhyner K, Von Felton A, Briner J, Siegenthaler W: *Platelet aggregation and beta-thromboglobulin levels in nephrotic patients with and without thrombosis*. *Clin Nephrol* **15** :229-235, 1981
- 6) Bang NV, Trystad CW, Schroeder JE, Heidenreich RC, Csiseko BM: *Enhanced platelet function in glomerular renal disease*. *J Lab Clin Med* **81** :651-660, 1973
- 7) Vaziri ND: *Nephrotic syndrome and coagulation and fibrinolytic abnormalities*. *Am J Nephrol* **3** :1-6, 1980
- 8) Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH: *Mechanism of action of human activated protein C;a thrombin-dependent anticoagulant enzyme*. *Blood* **59** :1067-1072, 1982
- 9) Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. *J Clin Invest* **68** :1370-1373, 1981
- 10) Pabinger-Fasching I, Bertina RM, Lechner K, Niessner H, Orninger CH: *Protein C deficiency in two Austrian families*. *Thromb haemostas* **50** 810-813:, 1983
- 11) Soria J, Samama G, Nicolas G, Kisiel W: *Severe protein C deficiency in congenital thrombotic disease-Description of an immunoenzymological assay for protein C determination*. *Thromb Haemostas* **53** :293-296, 1985
- 12) Walker FJ: *Protein S and the regulation of activated protein C*. *Semin Thromb haemostas* **10** :

- 131, 1984
- 13) Dahlbäck B: *Interaction between vitamin K-dependent protein S and the complement protein, C4b-binding protein.* Semin Thromb Hemostas 10:139-148, 1984
 - 14) Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT: *An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency.* Blood 67:504-508, 1986
 - 15) Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH: *Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease.* Blood 64:297-300, 1984
 - 16) Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT: *Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis.* J Clin Invest 74:2082-2088, 1984
 - 17) Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J, Engesser L, Muller HP, Leeuw JA, Michiels JJ, Brommer EJP, Briet E: *Heredity protein S deficiency and venous thromboembolism; a study in three Dutch families.* Thromb Haemostas 53:273-277, 1985
 - 18) Comp PC, Esmon CT: *Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S.* N Engl J Med 311:1525-1528, 1984
 - 19) Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT: *Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy.* Blood 68:881-885, 1986
 - 20) Boerger LM, Morris PC, Thurnau GR, Esmon CT, Comp PC: *Oral contraceptives and gender affect protein S status.* Blood 69:692-694, 1987
 - 21) D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC: *Acquired deficiencies of protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation.* J Clin Invest 81:1445-1454, 1988
 - 22) Schwarz HP, Schemthaner G, Griffin JH: *Decreased plasma levels of protein S in well-con-trolled type I diabetes mellitus(letter).* Thromb Haemostas 57:240, 1987
 - 23) Hesselvik JF, Malm J, Dahlbäck B, Blombäck M: *Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock.* Thromb Haemostas 65:126-129, 1991
 - 24) Sorensen PJ, Knudsen F, Nielsen AH, Dyerberg J: *Protein C activity in renal disease.* Thrombosis Res 38:243-249, 1985
 - 25) Mannucci PM, Valsecchi C, Bottasso B, D'Angelo A, Casati S, Ponticelli C: *High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome.* Thromb Haemostas 55:31-33, 1986
 - 26) Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman Jr CE, Sholer C, Esmon CT, Comp PC: *Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome.* Ann Intern Med 107:42-47, 1987
 - 27) Kauffmann RH, DE-Graeff J, DE-LA-Riviere GB, Van Es LA: *Unilateral renal vein thrombosis and nephrotic syndrome; report of case with protein selectivity and antithrombin III clearance studies.* Am J Med 60:1048-1054, 1976
 - 28) Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lechini L, Barsotti G, Giovanetti: *Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome.* Nephron 33:9-13, 1983
 - 29) Vaziri ND, Alikhani S, Patel B, Nhuyen Q, Barton CH, Gonzales EV: *Increased levels of protein C activity, protein C concentration, total and free protein S in nephrotic syndrome.* Nephron 49:20-23, 1988
 - 30) Pabinger-Fasching I, Lechner K, Niessner H, Schmidt P, Balzar E, Mannhalter Ch: *High levels of plasma protein C in nephrotic syndrome.* Thromb Haemostas 53:5-7, 1985
 - 31) Cosio FG, Harker C, Battard MA, Brandt JF, Griffin JH: *Plasma concentrations of the natural anticoagulants protein C and S in patient with proteinuria.* J Lab Clin Med 106:218-222, 1985