

한국인에서 발견된 유전성 이상섬유소원의 생화학적 특성

서울대학교 의과대학 내과학교실

김인호 · 박선양 · 권수미 · 정인숙 · 이상윤

Biochemical Characteristics of Dysfunctional Fibrinogen Found in Korea

Inho Kim, M.D., Seonyang Park, M.D., Soomee Kwon, Insook Chung and Sangyoon Lee, M.D.

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

Background: Hereditary dysfibrinogenemia is a rare cause of venous thromboembolism. Hereditary thrombophilia is diagnosed in about 10% of patients with thromboembolism, with the prevalence diagnosed increasing with the development of molecular biological method.

Methods: A 27-year-old woman was strongly suspected to have hereditary dysfibrinogenemia; therefore, an analysis of the molecular structure of the purified fibrinogen was performed.

Results: An SDS-PAGE analysis of the purified fibrinogen revealed no abnormal finding. The purified fibrinogen was treated with thrombin or coagulation factor XIII, and the products show no difference between the normal and patient's specimen on SDS-PAGE analysis. However, an HPLC analysis showed an additional abnormal peak prior to the normal fibrinopeptid A peak.

Conclusion: A dysfunctional fibrinogen showing an abnormal peak on HPLC analysis was detected in a Korean patient. Her family also showed dysfunctional fibrinogen. In a Korean patient with recurrent thromboembolism, hereditary dysfibrinogenemia should also be taken into consideration. (*Korean J Hematol* 2005;40:34-40.)

Key Words: Dysfunctional fibrinogen, Biochemical characteristics

서론

세계적으로 혈전성 질환은 인류의 최대 사인이며, 지금까지는 서양인에 그 발병 빈도가 더 높은 것으로 알려져 왔으나, 생활방식의 변화와 진단기술의 발전 등에 따라 우리나라에서도 혈전성 질환의 발생 빈도는 빠르게 증가하고 있다. 혈전증 환자의 10%에서 가족력

이 있다고 보고되고 있으며¹⁾ 분자유전학적 연구의 발달로 그 빈도는 늘어가는 추세이다.

유전성 이상섬유소원증(hereditary dysfibrinogenemia)은 섬유소원의 구조적 이상이 유전되어 혈전증 또는 출혈증을 유발하는 질환이다. 이 질환은 무증상으로 우연히 발견되는 경우도 있으나 출혈성 경향이나 반복되는 혈전증으로 나타날 수 있으며, 출혈, 혈전증이 한 환자에서 동시에 나타날 수도 있다.²⁾

접수 : 2005년 1월 31일, 수정 : 2005년 3월 2일
승인 : 2005년 3월 9일
교신저자 : 박선양, 서울시 종로구 연건동 28번지
☎ 110-744, 서울대학교 병원 내과
Tel: 02-2072-3347, Fax: 02-744-6075
E-mail: seonpark@plaza.snu.ac.kr

본 연구는 1996년 학술진흥재단 자유공모과제(F0082) 연구비 지원으로 이루어졌음.

Correspondence to : Seonyang Park
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine
28 Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-3347, Fax: +82-2-744-6075
E-mail: seonpark@plaza.snu.ac.kr

지금까지 세계적으로 300에 이상의 유전성 이상섬유소원증이 보고되었고,³⁾ 일본에서 많은 예의 유전성 이상섬유소원증이 발견된 것을 보면,⁴⁻⁸⁾ 한국인에도 존재할 가능성이 클 것으로 생각하나, 아직 국내에서는 보고된 증례가 드물다. 이는 유전성 혈전증에 대한 국내 학자들의 관심이 부족하고, 이상섬유소원증에 대한 진단 및 구조분석 기술이 널리 보급되지 않은데 기인하는 것으로 생각한다.

이번 연구에서 유전성 이상섬유소원증에 대한 분자생물학적 분석은 국내 유전성 혈전증의 진단과 치료에 기여함은 물론 한국인에서 향후 발견될 이상섬유소원증에 대한 체계적인 연구에 귀중한 경험과 자료가 될 것으로 기대된다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 환자

환자는 27세 여자로서 임신 37주에 자연 유산 후 발생한 전신 부종으로 내원하였다. 환자는 내원 40개월 전 및 27개월 전에도 각각 임신 7개월, 8개월째 자연 유산이 있었다. 환자는 퇴원 2개월 후 왼쪽 하지 부종 및 호흡 곤란 증상으로 재입원하였다. 도플러 초음파 검사와 폐관류 검사에서 심부정맥 혈전증과 폐동맥 색전증으로 진단되었다(Fig. 1).

첫번째 내원 당시 혈액응고 검사에서 activated partial thromboplastin time (APTT)는 32초로 정상 범위에 있었고, 반복 시행한 prothrombin time (PT)은 INR이 1.6, 1.51로 연장되었으나 혼합 검사(mixing test)에서는 연장되었던 PT가 정상화되었다. Fibrinogen-fibrin degradation product (FDP)는 1 : 20 (+), D-dimer는 4 µg/mL로 증가되어 범발성 혈액내응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC)에 합당하였다.

Thrombin time (TT)은 25초로 연장되어 있었고(대조군: 152초), STA[®] Fibrinogen^⑤ (Diagnostica Stago)를 이용하여 Clauss 방법⁹⁾으로 반복하여 검사한 섬유소원 활성도 검사는 47, 26, 60mg/dL (정상: 150~350 mg/dL)로 감소된 소견을 보였다. 그러나 thrombin으로 응고시킨 섬유소량을 turbidimetric assay 방법으로 측정 한 검사에서는 157mg/dL (정상: 150~350mg/dL)로 측정되었으며 반복해서도 정상 범위로 나와 Clauss방법과 일치하지 않는 소견을 보였고 환자의 혈장으로부터 Lys-Sepharose column, Gelatin-Sepharose column을 이용하여 구조검색을 할 충분한 양의 섬유소원을 얻어 섬유소원 기능이 저하된 이상섬유소원증이 강력히 의



Fig. 1. Lung perfusion scan indicating perfusion defects in the left lower lobe.

심되었다.

이상섬유소원증의 유전성 여부를 확인하기 위해 환자의 형제들과 부모를 대상으로 섬유소원 기능 검사와 혈액응고 검사를 시행하였다. 그 결과 환자의 어머니, 여동생, 남동생에서 섬유소원이 기능 검사에서 저하되고 PT가 연장되는 소견을 보였다(Fig. 2). 환자의 어머니는 56세 때 뇌졸중이 발생한 병력이 있었으며, 환자의 형제 중 1인은 유아 때(1세) 원인 미상으로 사망하였다.

이상의 병력과 검사실 소견 및 가족력으로 유전성 이상섬유소원증으로 강력히 의심되었으며, 환자의 혈장에서 채취한 섬유소원에 대한 생화학적 특성 분석을 시도하였다.

2. 섬유소원 분리

환자의 혈장으로부터 Lys-Sepharose column, Gelatin-Sepharose column을 실온에서 이용하여 plasminogen, plasminogen activator 및 rRNA, fibronectin을 제거하였다. 흡착되지 아니한 성분을 25% ammonium sulfate에 침전시켰으며, 3회 반복하여 얻은 산물을 0.3M NaCl/Tris-HCL buffer (pH 7.4)에 용해시킨 다음 TBS로 투석하여 정제된 섬유소원을 얻었다. 이후의 실험을 위한 섬유소원은 섭씨 80도에 보관하였다.

3. 섬유소원 및 섬유소원 분해 산물의 생화학적 특성 분석

정제된 환자의 섬유소원과 정상인의 섬유소원을 Coomassie blue, mercaptoethanol을 이용하여 처리한 후 Laemmli의 방법에 따라¹⁰⁾ SDS-PAGE (sodium dodecyl

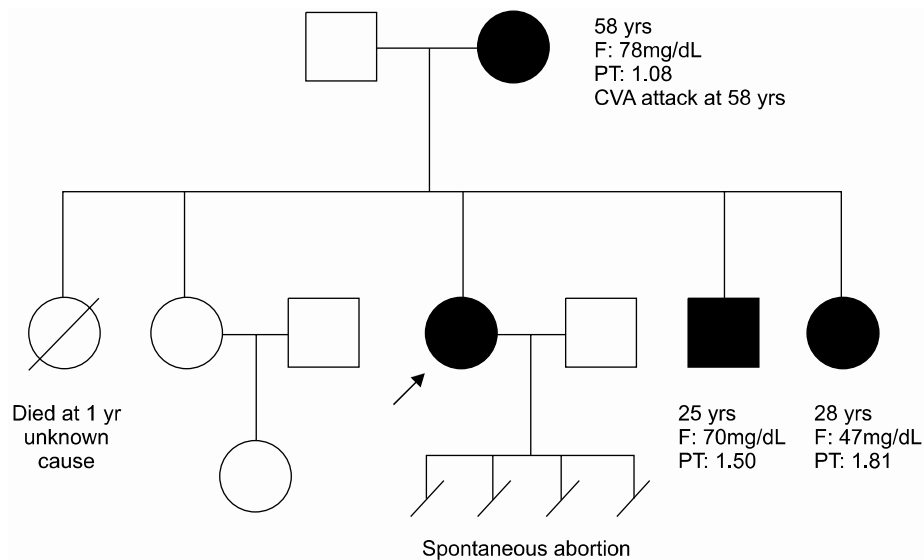


Fig. 2. Pedigree of the patient. F, Fibrinogen; PT, Prothrombin time (INR).

sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)를 시행하였다.

정제된 환자의 섬유소원과 정상인의 섬유소원을 1 U/mL bovine thrombin으로 처리하여 thrombin digestion하였다. Francis 등¹¹⁾의 방법에 따라 human factor XIIIa으로 fibrin cross-linking을 시행하였으며 그 산물들을 SDS-PAGE를 시행하여 분포 양상을 비교하였다.

4. 섬유소원 유리 fibrinopeptide의 HPLC (high performance liquid chromatography) 분석

섬유소원 구조 결함을 검색하기 위하여 섬유소원을 thrombin으로 처리한 다음 Vanfleteren 등¹²⁾이 기술하였던 방법으로 HPLC를 이용한 peptide mapping을 시행하였다. S-S band reduction, pyridylethylation을 시켰으며, 각 단백 사슬은 lysyl endopeptidase로 처리한 후 C18 reversed-phase column (Gilson, USA)에 주입하였다.

5. 아미노산 구성 및 서열 분석

HPLC 결과 발견된 정상 fibrinopeptide A보다 앞서 분리된 peptide에 대한 아미노산 서열을 아미노산 분석기(Derivatizer, model 420H, PE-Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 섬유소원 및 분해 산물의 SDS-PAGE 결과

SDS-PAGE 결과 환자 섬유소원과 정상인 섬유소원에서 단백 사슬 A α , B β , γ 의 차이는 관찰되지 않았

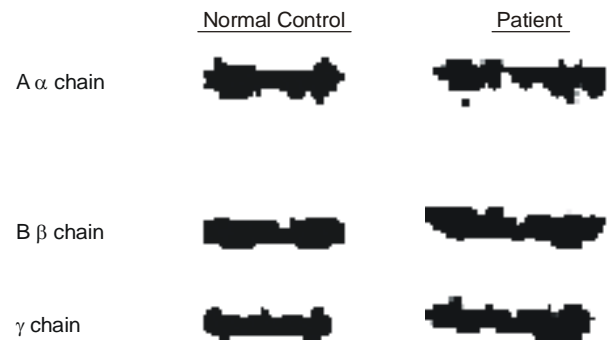


Fig. 3. Subunit polypeptides of purified fibrinogen examined by SDS-PAGE.

다(Fig. 3). 섬유소원을 thrombin으로 처리하여 fibrinopeptide를 분해한 후 또는 factor XIIIa로 cross-linking시킨 후 환자와 정상 대조군을 비교해 본 결과 차이가 없었다(Fig. 4).

2. 유리 Fibrinopeptide의 HPLC 분석

HPLC 결과 환자의 섬유소원 검체에서는 정상 fibrinopeptide A peak 앞쪽에 비정상적인 peak가 추가로 관찰되었다(Fig. 5).

3. 아미노산 서열분석

HPLC 결과 관찰된 다른 양상의 peptide peak에 대한 아미노산 염기 서열상 정상 섬유소원과의 차이점은 발견되지 않았다.

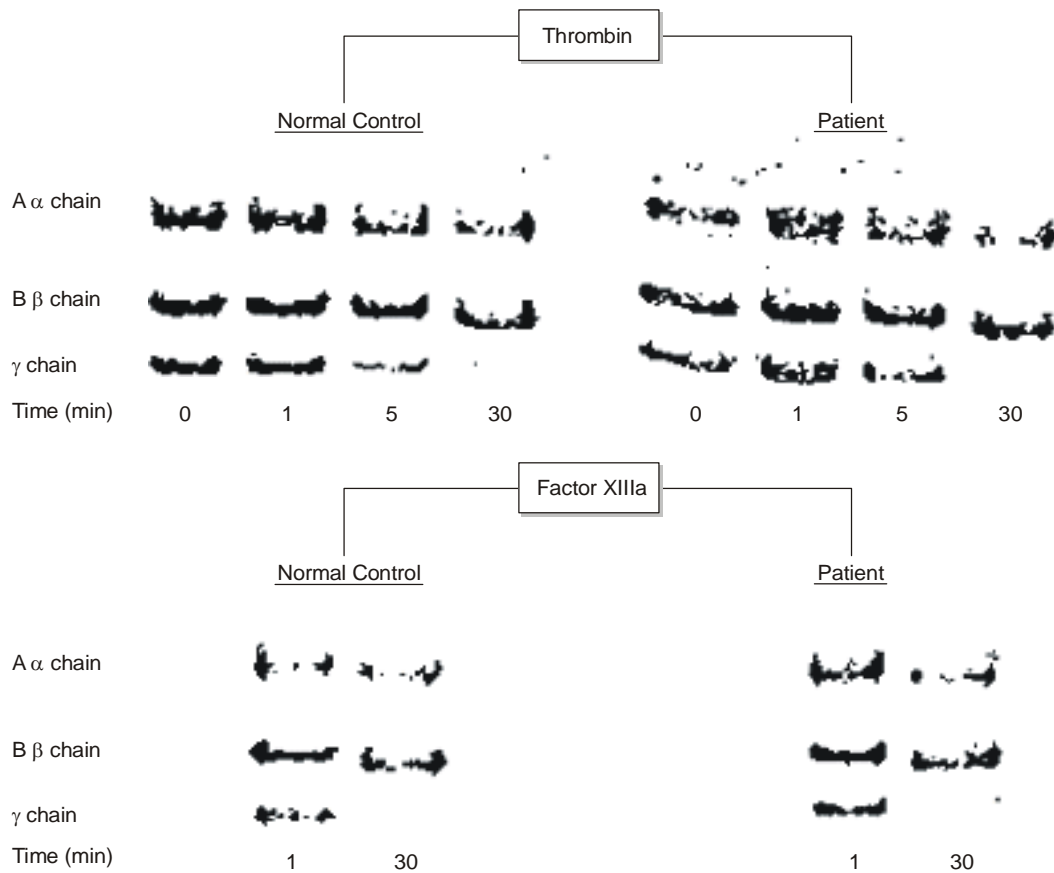


Fig. 4. Peptide analysis of purified fibrinogen catalyzed by thrombin or coagulation factor XIIIa, respectively.

4. 임상경과

환자는 급성 신부전증에 대한 보존적 치료를 받고 호전되어 퇴원하였다. 그러나 유전성 혈전증을 가지고 있고 반복되는 자연유산, 심부정맥 혈전증, 폐동맥 색전증의 병력을 가지고 있어 혈전 질환의 재발의 위험이 높다고 판단하여 1년간 항응고 치료를 받았다. 퇴원 후 1년이 지난 시점에서 임신을 원하였고 쿠마딘 투여를 중지하였다. 그러나 임신(네번째 임신) 9주에 다시 자연유산이 되었으며 항응고 치료를 다시 시행하였다. 퇴원 후 5년이 지나 항응고 치료를 받지 않을 당시 antithrombin III, C 단백, S 단백을 측정하였는데 antithrombin III와 C 단백질은 정상 수치를 보였으나 clotting time assay로 측정한 S 단백질이 정상의 47%로 측정되었고 이후 6개월 간격으로 2회 반복검사에서도 계속 낮아 이상섬유소원증에 S 단백질 결핍증이 복합된 환자였음이 밝혀졌다.

고 찰

섬유소원은 간 세포(hepatocyte)에서 합성되는데 4번 염색체에 존재하는 3개의 분리된 유전자의 협동된 조절에 의하여 단백질 합성이 일어난다. 섬유소원의 체내 혈장에서의 반감기는 4일이며, 340kD의 분자량을 갖는 단백질로 혈장에 150~350mg/dL의 농도로 존재한다.³⁾ 섬유소원은 전자 현미경으로 관찰하였을 때 하나의 central domain (E)과 두 개의 terminal domain (D)으로 구성되어 있으며 A α , B β , γ 의 세 개의 단백질 사슬로 이루어져 있다. E region은 각 사슬의 amino-terminal portion을 포함하고 있으며 각각 A α 및 B β chain의 A 및 B peptide가 이 부위에 융기되어 있다. D region은 β 및 γ chain으로 이루어져 있으며 긴 α chain이 이 부위에 연장 돌출되어 있다.³⁾

Thrombin에 의해 순차적으로 각각 A α 및 B β chain으로부터 A 및 B peptide가 유리되면 새로이 형성된 α chain의 amino-terminal knob은 두 개의 다른 fibrin

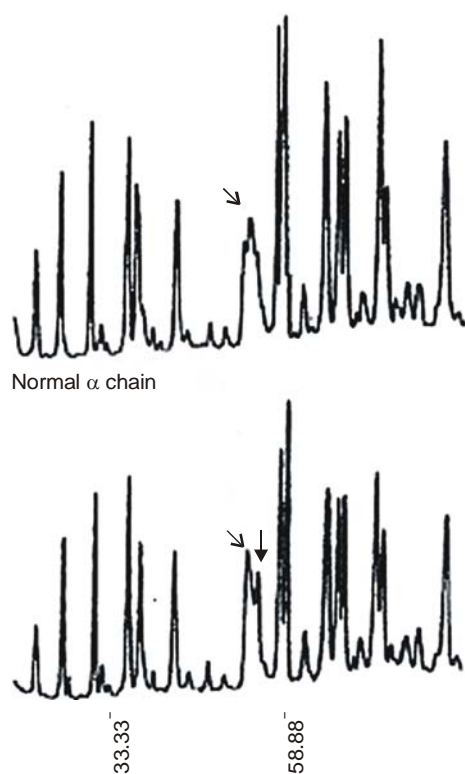


Fig. 5. HPLC profile of thrombin-digested fibrinopeptides of hereditary dysfunctional fibrinogen.

monomer의 D region과 반응하여 fibrin strand를 만든다(soluble fibrin). Factor XIIIa는 인접한 D region의 γ chain을 연결시키고, 이어서 돌출된 α chain과 다른 fibrin strand와 반응하여 3차원 구조의 fibrin mesh가 형성된다(stabilized fibrin).²⁾

섬유소원의 양적 감소 또는 기능적 이상이 있을 때 PT 및 TT가 각각 연장된다.²⁾ TT는 citrated plasma에 일정한 양의 thrombin을 가하여 응고 시간을 측정하는데 이 검사에 관여하는 반응은 두 단계로 나눌 수 있다. 첫 번째는 thrombin에 의해 섬유소원이 분해되어 fibrin monomer를 형성하는 과정이고, 두 번째는 fibrin monomer가 서로 결합하여 fibrin polymer를 형성함으로써 fibrin clot을 만드는 반응이다.³⁾ 따라서 TT의 연장은 섬유소원 농도가 감소하거나 섬유소원의 질적 이상이 있는 경우에 주로 관찰되는데, 그 외에도 thrombin의 작용을 억제하거나 fibrin polymer형성을 방해하는 물질이 있는 경우 등에서도 TT가 연장된다. 이상섬유소원증으로 진단하였던 본 증례에서도 PT 및 TT의 연장을 관찰할 수 있었다.

섬유소원의 측정은 thrombin 첨가 후 응고시간을 측정하는 방법과 thrombin 첨가 후 응고된 섬유소량을

측정하는 절대량 측정방법이 있다. 본 증례 환자의 섬유소원은 반복 검사에서 활성도는 지속적으로 낮은 수치를 보인 반면 농도는 정상 수치를 보여 섬유소원 단백질의 기능 부전을 확인할 수 있었다.

문헌에 보고된 유전성 이상섬유소원증에서는 55%의 환자가 임상적 증상이 없었으며, 25%는 출혈성 경향을, 20%는 혈전성 경향을 보였다.¹³⁾ 혈전성 경향을 보였던 환자들에서는 특히 임신과 관련된 혈전성 합병증이 흔히 관찰되었다. Brenner¹⁴⁾는 유전성 혈전증을 가진 임산부의 22%가 자연유산을 경험하였는데 이중 이상섬유소원증이었던 임산부의 자연유산율이 특히 높아 그 빈도가 45%에 이른다고 보고하였다. 연구자의 본 증례에서도 환자는 자연유산을 4번 경험하였고, 심부정맥 혈전증과 폐동맥 색전증이 발생하였다.

이상섬유소원은 섬유소원에서 섬유소로의 변환 과정과 섬유소 다중합체로의 변환 과정 등에서 이상 소견을 보일 수 있다. 즉 1) thrombin과의 반응 중 fibrinopeptide A, B의 유리 이상, 2) fibrin polymer 변환 과정의 이상, 3) 제 XIIIa응고인자에 의한 cross-linking 과정의 이상 등을 생각할 수 있으며 이 외에도 혈소판과의 비정상적 반응, 섬유소 용해 과정에서 tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen과의 비정상적 반응, 칼슘과의 비정상적 반응 등이 발생할 수 있다.²⁾

지금까지 전세계적으로 반복되는 혈전증으로 증상이 발현된 이상섬유소원증은 혈전증의 분자구조학적 원인이 밝혀져 있는 것도 있지만,¹⁵⁾ 아직 그 원인을 충분히 규명하지 못한 경우도 흔하다. 즉, 밝혀진 아미노산 치환이 상기의 각 과정 중 어느 과정에 이상을 야기시키는지를 설명하지 못하는 경우도 있다. 예를 들어 가장 흔히 발견되는 이상섬유소원증인 γ chain의 275R 아미노산이 C, H, S 등으로 치환된 이상섬유소원증에서 혈전증 증상을 동반한 5예가 보고되었지만,²⁾ 변환된 구조와 혈전질환을 명확하게 설명하지는 못하였다. 또한 이상섬유소원증과 더불어 섬유소원의 절대량이 같이 저하된 섬유소원저하증이 같이 있었던 증례들(Marburg I,¹⁶⁾ Malmoe I,¹⁷⁾ 무명^{18,19)})도 보고되어 있다. 뿐만 아니라, 이들 환자에서는 섬유소원저하증에 의해 출혈성 경향이 나타난 것이 아니라 혈전질환이 나타났다고 기록되어 있는 등 분자구조학적 변성과 혈전 발생간의 병태생리학적 기전은 더 많은 연구를 기다리고 있다.²⁰⁻²³⁾

본 연구의 대상 환자는 Clauss방법으로 측정한 섬유소원 기능검사에서 반복하여 저하된 소견을 보였으며 환자의 혈장에서 정제한 섬유소원을 HPLC를 이용하

여 비정상 peptide를 검색할 수 있었다. 연구자의 실험에서 섬유소원을 thrombin, factor XIIIa에 반응시킨 후 SDS-PAGE 시행 시 비정상 band를 관찰하지 못하였는데, 이는 SDS-PAGE가 예민한 측정법이긴 하나 인산화 등의 미세한 구조 변성은 검색하지 못하는 등 기술적 제한점에 기인할 수 있을 것으로 생각된다.

혈전증의 기전 원인에 대한 연구가 크게 발전한 현재, 혈전질환을 한가지 요인에 의한 것이라기보다는 다수의 원인이 모인 질환이라는 데 대해 전문가들 사이에 공감의 형성되고 있다. 즉, 내재적 원인에 있어서도 한가지 유전자만이 관련된 것이 아닌 여러 유전자의 결합이 있을 때 혈전증의 빈도와 증증도가 증가한다고 알려져 있다. 국내에서 발표된²⁴⁾ 유전성 혈전증에 대한 임상연구에서도 혈전증이 발현한 12명의 환자 중 두가지 유전자의 이중 결합이 3명(25%)에서 관찰되었다. 지금까지 전세계적으로 밝혀진 혈전증이 동반되었던 이상섬유소원증에서도 Leiden 제V응고인자, C 단백질, S 단백질 등과의 복합 이상증들이 보고되었다.^{2,8,25)} 본 증례에서도 경과관찰 중 항응고 치료를 중단하였던 시기에 clotting time assay로 분석한 S 단백질의 양이 감소되어 있어 유전성 이상섬유소원증과 S 단백질 결핍증의 복합 이상증이 의심되었다.

결론적으로 이 연구는 한국인 유전성 혈전증 원인의 감별진단에 이상섬유소원증이 포함되어야 함을 증명하여 혈전증 환자의 진료에 기여할 수 있을 것으로 사료되며 이상섬유소원의 생화학적 검사방법을 확립하여 혈액응고학 연구에 도움이 될 것으로 기대된다.

요 약

배경: 유전성 이상섬유소원증은 정맥혈전증의 드문 원인으로 알려져 있고 국내에서는 보고가 드물었다.

방법: 연구자는 4회의 자연유산을 경험한 27세의 한국인 여자 환자에서 유전성으로 섬유소원 기능이 저하되었음을 확인한 후 변성된 섬유소원에 대한 생화학적 분석을 시도하였다.

결과: Clauss방법으로 반복 검사하여 섬유소원 활성도가 저하되었음을 환자의 가계에서 확인하였으며 환자의 혈장에서 섬유소원을 추출하여 생화학적 특성 분석을 시도한 결과 분리 섬유소원의 SDS-PAGE 양상은 정상이었고, 트롬빈과 factor XIII로 처리한 후에도 SDS-PAGE 양상은 이상 소견을 보이지 않았다. 분리된 섬유소원을 트롬빈 분해한 후 시행한 HPLC 분석에서는 정상 fibrinopeptide A peak에 선행하여 peptide

peak가 한 개 더 관찰되었다. 이 환자는 S 단백질결핍증도 동반함이 밝혀졌다.

결론: 섬유소원에 대한 HPLC 분석 결과 비정상적 peptide peak를 확인하여 이상섬유소원으로 추정되었다. 한국인에 있어서 유전성 혈전증이 의심시 이상섬유소원증에 대한 검사가 필요하리라고 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B. Thromboembolic disease-critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7-13.
- 2) Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:311-9.
- 3) Mosesson MW. Hereditary abnormalities of fibrinogen. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2001:1659-71.
- 4) Terukina S, Yamazumi K, Okamoto K, Yamashita H, Ito Y, Matsuda M. Fibrinogen Kyoto III: a congenital dysfibrinogen with a gamma aspartic acid-330 to tyrosine substitution manifesting impaired fibrin monomer polymerization. *Blood* 1989;74:2681-7.
- 5) Miyata T, Furukawa K, Iwanaga S, Takamatsu J, Saito H. Fibrinogen Nagoya, a replacement of glutamine-329 by arginine in the gamma-chain that impairs the polymerization of fibrin monomer. *J Biochem (Tokyo)* 1989;105:10-4.
- 6) Yoshida N, Hirata H, Morigami Y, et al. Characterization of an abnormal fibrinogen Osaka V with the replacement of gamma-arginine 375 by glycine. The lack of high affinity calcium binding to D-domains and the lack of protective effect of calcium on fibrinolysis. *J Biol Chem* 1992;267:2753-9.
- 7) Matsuda M, Baba M, Morimoto K, Nakamikawa C. "Fibrinogen Tokyo II". An abnormal fibrinogen with an impaired polymerization site on the aligned DD domain of fibrin molecules. *J Clin Invest* 1983;72:1034-41.
- 8) Matsuda M, Saeki E, Kasamatsu A, Nakamikawa C, Manabe S, Samejima Y. Fibrinogen Kawaguchi: an abnormal fibrinogen characterized by defective release of fibrinopeptide A. *Thromb Res* 1985;37:379-90.
- 9) Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:499-505.
- 10) Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*

- 1970;227:680-5.
- 11) Francis CW, Marder VJ, Martin SE. Detection of circulating crosslinked fibrin derivatives by a heat extraction-SDS gradient gel electrophoretic technique. *Blood* 1979;54:1282-95.
- 12) Vanfleteren JR, Raymackers JG, Van Bun SM, Meheus LA. Peptide mapping and microsequencing of proteins separated by SDS-PAGE after limited in situ acid hydrolysis. *Biotechniques* 1992;12:550-2, 554, 556-7.
- 13) Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73:151-61.
- 14) Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin in Hematol* 2000;7:290-5.
- 15) Matsuda M. Structure and function of fibrinogen inferred from hereditary dysfibrinogens. *Int J Hematol* 2000;72:436-47.
- 16) Koopman J, Haverkate F, Grimbergen J, Egbring R, Lord ST. Fibrinogen Marburg: a homozygous case of dysfibrinogenemia, lacking amino acid A α 461-610. *Blood* 1992;80:1972-9.
- 17) Soria J, Soria C, Hedner U, Nilsson IM, Bergqvist D, Samama M. Episodes of increased fibronectin level observed in a patient suffering from recurrent thrombosis related to congenital hypodysfibrinogenemia (fibrinogen Malmoe). *Br J Haematol* 1985; 61:727-38.
- 18) Nilsson IM, Nihlen JE, Cronberg S. Hypofibrinogenemia and massive thrombosis. *Acta Med Scand* 1966;180:65-76.
- 19) Ness PM, Budzynski AZ, Olexa SA, Rodvien R. Congenital hypofibrinogenemia and recurrent placental abruption. *Obstet Gynecol* 1983;61:519-23.
- 20) Loreth RM, Meyer M, Albert FW. Fibrinogen Kaiserslautern III: a new case of congenital dysfibrinogenemia with A alpha 16 arg→cys substitution. *Haemostasis* 2001;31:12-7.
- 21) Mathonnet F, Peltier JY, Roda L, et al. Three new cases of dysfibrinogenemia: Poissy III, Saint-Germain I and Tahiti. *Thromb Res* 2001;103:201-7.
- 22) Lounes KC, Soria C, Mirshahi SS, et al. Fibrinogen Ales: a homozygous case of dysfibrinogenemia (gamma-Asp (330)→Val) characterized by a defective fibrin polymerization site a. *Blood* 2000;96:3473-9.
- 23) Tarumi T, Martincic D, Thomas A, Janco R, Hudson M, Baxter P, Gailani D. Familial thrombophilia associated with fibrinogen Paris V: Dusart syndrome. *Blood* 2000;96:1191-3.
- 24) Kim I, Park S, Lee J, et al. Hereditary thrombophilia in Korea. *Korean J Med* 1996;51:732-42.
- 25) Siebenlist KR, Mosesson MW, Meh DA, DiOrio JP, Albrecht RM, Olson JD. Coexisting dysfibrinogenemia (gamma R275C) and factor V Leiden deficiency associated with thromboembolic disease (fibrinogen Cedar Rapids). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11: 293-304.