

表2 現在VTE発症予防目的で使用されている抗凝固薬

<p><b>未分画ヘパリン (UFH)</b></p> <p>AT-IIIと結合して抗トロンピン作用を増強。</p>
<p><b>低分子ヘパリン (LMWH)</b></p> <p>未分画ヘパリンと比較して選択的にXaを阻害。エノキサパリンは下肢整形外科手術施行患者に対するVTE予防目的での投与の保険適用あり。</p>
<p><b>フォンダパリヌクス</b></p> <p>AT-IIIに結合して選択的にXa阻害作用を増強。下肢整形外科手術施行患者、腹部手術施行患者に対するVTE予防目的での投与の保険適用あり。</p>
<p><b>ワルファリン</b></p> <p>ビタミンK拮抗薬、血液凝固II, VII, IX, X因子産生抑制。各種薬剤、食品などの影響を受けやすい。PT-INRをモニター。</p>

さらには抗凝固薬投与による薬物療法が必要になってくる。どのような状態の患者に対してどのような予防策を行うべきか、ということに関しては海外の代表的なガイドラインであるACCPのガイドライン<sup>1)</sup>、我が国のガイドライン<sup>2)</sup>をはじめ多くのガイドラインが作成されている。以下にそれらのガイドラインに記載されているVTE予防目的で使用される抗凝固薬に関して解説する(表2)。

#### ■未分画ヘパリン(UFH)

古くから使用されている抗凝固薬であり、アンチトロンピンIII(ATIII)と結合してATIIIの抗トロンピン作用を増強することにより抗凝固作用を発揮する。VTE治療の際には部分トロンボプラスチン時間(APTT)をモニターしてAPTTが2-3倍に延長するように投与量を調節しながらの持続静注が行われるが、VTE発症予防目的では通常1回5000単位を1日2回、ないし3回皮下投与の低用量で使用される。また妊婦ではしばしば自己注射が行われているが現時点では保険適用はない。低用量投与では大出血の合併は稀であるが、重篤な出血症状を呈して急速に抗凝固作用を中和する必要がある際には硫酸プロタミンを投与する。

またUFH投与開始1-2週後にヘパリン惹起血小板減少症(HIT)を発症することがある。重症例では動脈に血栓が多発して致命的になることもあり直

ちにUFH投与を中止する必要がある。また妊婦などUFH投与が長期に必要な場合は大腿骨頭壊死の合併にも注意が必要である。

#### ■低分子ヘパリン(LMWH)

分子量の小さいヘパリンであり抗トロンピン作用と比較して抗Xa作用が強い。通常1日1回ないし2回皮下投与される。投与量を調節するための血液検査は必要ない。VTE発症予防目的でのLMWHの有効性はUFHと比較して少なくとも同等以上、出血などの合併症発症率は同等以下であるとされており、UFHと比較して高価ではあるが海外では広く使用されている。またUFHと比較してHIT発症も少ないと考えられている。我が国では保険適用が汎発性血管内凝固症、血液透析などに限られていたが、臨床試験が行われた結果<sup>3)</sup>2008年にUFHの一つであるエノキサパリンの、下肢整形外科手術後のVTE発症予防目的での使用が保険適用となった。

#### ■フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスは、ATIIIに選択的かつ特異的に結合してATIIIの抗Xa活性を増強することにより、トロンピン生成を阻害してフィブリン形成を抑制する、動物由来の成分を含まない合成化合物である。通常1日1回皮下投与される。投与量を調節するための血液検査は必要ない。VTE発症予防目的でのフォンダパリヌクスの有効性はLMWHと同等以上、安全性は同等とされ、海外で使用されてきたが、我が国でも臨床試験が行われ<sup>4)</sup>2007年に下肢整形外科手術施行患者、その後腹部手術施行患者へのVTE発症予防目的での投与が保険適用となった。

#### ■ワルファリン

現在我が国で市販されている唯一の経口抗凝固

薬である。ビタミンKの作用に拮抗して肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子(II, VII, IX, X)の生合成を抑制して抗凝固作用を発揮する薬剤であり、VTE再発予防目的で長期に外来で投与されることが多い。1日1回経口投与を行い、PT-INRを指標に投与量を調節する。海外ではPT-INR 2-3、我が国ではPT-INR 1.5-2.5となるように調節されることが多い。他の薬剤との併用によりワルファリンの代謝が影響され必要量が変化するので、他の薬剤と併用するには十分な注意が必要である。また催奇形性があり妊婦には投与しない。

#### ■新規の抗凝固薬

新規の抗凝固薬としては抗Xa薬がいくつか開発されており、中でも経口投与薬であるrivaroxabanは第3相試験の結果エノキサパリンと比較して周術期VTE発症予防効果が優れ同等に安全であることが報告され<sup>9)</sup>、EUでは承認された。その他にもapixabanなどいくつかの抗Xa薬の開発が進行中である。また抗トロンピン薬のdabigatran etexilateフォンダパリヌクスの誘導体でより半減期が長く連日投与を必要としないidraparinux, biotin-idraparinuxの開発も進められている。

#### ■VTEの治療

VTEの治療の基本は抗凝固療法である。急性期にはヘパリンなどの注射薬を使用、その後ワルファリンを投与して再発を予防するが、VTE発症後いつまで抗凝固療法を継続するのが適当であるかはまだ明らかではない。ショックなど重症例ではt-PA、ウロキナーゼ投与による血栓溶解療法、カテーテルあるいは外科的に血栓除去を行うこともある。また十分な抗凝固療法を行っても再発を繰り返す症例に対しては下大静脈フィルターを留置する。

#### ■おわりに

以上、VTEに関して解説した。我が国でも2004年に「肺血栓塞栓症管理料」が保険収載され、

VTE予防への関心が高まっている。もっとも大切なことは、医師を始め医療関係者が皆十分にVTEの危険性を認識して、患者および患者家族を啓蒙して、入院中、外来通院中を問わず適切な予防策を講じていくことであろう。

#### 文 献

- Stein PD, Kayali F, Olson RE, et al. Pulmonary thromboembolism in Asian/Pacific islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 116: 593-495, 2004.
- Sakuma M, Konno Y, Shirato K. Increasing mortality from the pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. *Circ J* 66: 1144-1149, 2002.
- Sakon M, Machara Y, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 4: 581-586, 2006.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(suppl 6): 381S-453S, 2008.
- Kuipers, S., Schreijer A. J. M., Canneigeter, S. C., et al. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 262: 635-634, 2006.
- 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. Medical Front International Limited. 東京, 2004.
- Fuji T, Ochi T, Niwa S, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 13: 442-451, 2008.
- Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *International Orthopaedics (SICOT)* 32: 443-451, 2008.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358: 2765-2775, 2008.

#### News (学会情報)

平成20年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会  
●難治性疾患克服研究の成果と今後

日時: 2月25日(水) 13時~17時

会場: KKRホテル東京10階瑞宝

座長: 慶應義塾大学名誉教授 猿田享男

定員: 100人

参加: 無料

講演: 生前同意によるパーキンソン病脳バンクの設立  
(国立精神・神経センター武蔵病院内第2棟棟長/村田美穂)  
など

主催/財団法人ヒューマンサイエンス振興財団  
東京都中央区日本橋小伝馬町13-4共同ビル  
Tel:03-3663-8641

## 特集/医師として知っておきたい Travel Medicine

## 海外渡航者関連疾患の対策

## 旅行者血栓症

横山 健次 池田 康夫

## はじめに

長時間の旅行の際に深部静脈血栓症(DVT)あるいは肺塞栓症(PE)などの静脈血栓塞栓症(VTE)を発症し、時に致命的な経過を辿ることがある。1954年にHomansが初めて長時間の航空機旅行に関連して発症したDVT2例を報告して以降<sup>1)</sup>、航空機旅行に関連してPEを発症した症例が何例か報告され、航空機旅行者に発症するVTEは「エコノミークラス症候群」と呼ばれるようになった。その後旅行者におけるVTE発症はエコノミークラスの乗客に限らず、ビジネスクラスの乗客、あるいは列車、車、など他の交通機関を利用した乗客にもみられることが明らかになり、現在では「エコノミークラス症候群」ではなく、「旅行者血栓症」と呼ばれている。本稿では旅行者血栓症発症の原因、頻度、予防策などを紹介する。

## I. 旅行者血栓症発症の原因

一般にVTEの発症には血流の停滞、血液凝固能の亢進、血管の損傷が関与すると考えられている。これらの中で旅行者血栓症の発症に強く関与していると考えられているのが、長距離の旅行の際に同じ姿勢で座り続けることにより生じる血流の停滞である。座位により血流が停滞することは、100分間の座位の前後で膝窩静脈の血流が約40%低下していたというHitosらの研究結果からも明らかである<sup>2)</sup>。また同じ座位でも床に足をつけていない状態ではつけた状態と比較して約2倍血流が低下しており、航空会社がVTE予防策として推奨している運動(足首の回転、足底の持ち上げ、膝の屈伸など)を行うことにより血流の低下が軽減あるいは改善し、さらに負荷をかけた下肢の運動を行うことにより血流は増加した。この研究の

対象は健康な若年者のみであり、また座位の時間も100分までである。多くの旅行者血栓症はより年齢の高い集団で発症し旅行時間も長いことを考慮してこの研究結果を解釈する必要はあるが、少なくとも長時間座位を続けることにより下肢の血流が著しく停滞してVTE発症の誘因となりうること、下肢の運動が血流停滞の改善につながりVTE発症予防に有効であると考えられること、を示す結果といえよう。また同じ姿勢で座り続けることがVTE発症の誘因となるのは旅行者に限らない。1940年にはSimpsonが、防空壕に避難し長時間座っていた人の多くがPEにより死亡し、このPEによる死者数は防空壕に簡易ベッドを導入後著明に減少したことを報告している<sup>3)</sup>。また我が国でも中越地震発生後自家用車内で寝泊まりしていた被災者が何人もPEにより死亡したのは記憶に新しいところである。

さらに旅行者では水分摂取不足あるいはアルコール摂取などにより脱水傾向になりやすいこともVTE発症の一因となっている可能性がある。また航空機旅行では機内の気圧、酸素濃度が低いこともVTE発症の誘因となる可能性が指摘されてきたが、一方で健康人を対象とした研究結果では、機内と同様の低気圧、低酸素ではVTE発症につながるような血液凝固系に与える影響はみられなかったことも報告されている<sup>4)</sup>。ただし旅行者血栓症の発症率はVTE発症の危険因子を有する集団で高く(表1)、そのような集団において低気圧、低酸素が血液凝固系にどのような影響を与えるのかは明らかにされていない。

## II. 旅行者血栓症の発症頻度

旅行者血栓症の発症頻度はおもに航空機旅行者を対象としていくつかの症例対照研究、コホート研究が行われて検討されてきている。結果は報告により様々であり、必ずしもすべての報告で長時

表 1 おもな VTE 発症の危険因子。このような危険因子を有する長距離旅行者では旅行者血栓症発症の危険性が高くなる事が予想される。

悪性腫瘍
心不全
最近の手術、外傷
肥満
下肢静脈瘤
妊娠
経口避妊薬内服
先天性ないし後天性の血栓性素因
VTE の既往

間の航空旅行者で VTE 発症頻度が高い、という結果が得られているわけではないが、Kuipers らはこれらの研究報告をレビューした結果、長時間の航空機旅行者では VTE 発症率が 2~4 倍高い、4 時間をこえる航空機旅行では、4,600 回あたり 1 回、4 週間以内に症候性 VTE を発症する、航空機旅行直後の重症 PE 発症率は飛行時間とともに高くなり、12 時間を越える航空機旅行では 100 万回に 4.8 回である、旅行中に 1 度も席を離れない、通路側以外の座席に座る、などにより旅行者血栓症の発症の危険性は高くなると結論している<sup>5)</sup>。また最近報告された WHO Research Into Global Hazards of Travel (WRIGHT) Project<sup>6)</sup> は多数例を対象とした研究であり、症例対照研究では 1999 年以降にオランダ国内の 6 施設で診療した、70 歳未満の初発の VTE 患者を対象として解析している。VTE 発症患者 1,906 人中 233 人 (12%) が 8 週間以内に 4 時間をこえる旅行をしていた、一方対照群で同様の旅行をしていたのは 9.5% であり、旅行により VTE 発症の危険率は 2 倍となっていた。また VTE 発症は旅行後 1 週間以内にもっとも多くみられたが、2 ヶ月後まで患者数は増加していた。航空機旅行とバス、列車、車による旅行で VTE 発症率に差はみられず、先天性血栓傾向を呈する Factor V Leiden 変異、身長 > 190cm、BMI > 30kg/m<sup>2</sup>、経口避妊薬内服者、では VTE 発症率が高く、身長 < 160cm では航空機旅行においてのみ VTE 発症率が高かった。国際的企業で働く従業員を対象とした後方視的コホート研究では全体で 267,241 回の航空機旅行を対象として解析しており、その結果 4 時間をこえる航空機旅行後の VTE 発症率は 6,000 回に 1 回であった。

日本での旅行者血栓症発症に関しては成田赤十字病院から報告されている<sup>7)</sup>。1994 年から 2004 年

にかけて同院に入院した PE 患者 79 例中 36 例が航空機旅行に関連して発症したものであった。34 例が 40 歳以上、30 例が女性であり、20 例が何らかの VTE 発症の危険因子を有していた。1 例を除いて飛行時間は 8 時間以上であり 22 例は飛行中 1 度も座席を離れていなかった。成田赤十字病院に入院する旅行者血栓症患者の多くは飛行中ないしは帰国直後に発症した患者と考えられるが海外の報告では旅行を終えて日数を経てから VTE を発症する例も少なくないこと、また我が国では成田がもっとも大きな国際空港であるが、その他にも国際線が発着する空港があることを考慮すると実際には日本人における旅行者血栓症発症数はこの報告の症例数よりもかなり多いのではないかと予測される。

### Ⅲ. 旅行者血症の予防

2005 年にオーストラリアで開催された国際血栓止血学会、国際発生生物学会、コクラン会議の 3 つの医学関係の学会にアジア、欧米などから長時間飛行機に搭乗して出席した参加者に対するアンケート調査の結果、80% の参加者が何らかの VTE 予防策を行っていた<sup>8)</sup>。多くの参加者が行った予防策は機内で歩行する、航空会社の推奨する運動を行う、などであったが、積極的予防策として弾性ストッキング、低分子ヘパリン、ワルファリンが各々 17%、5%、1% で使用されていた。積極的予防策を行っていたのは医学博士の参加者に多く、また低分子ヘパリンあるいはワルファリンを使用していたのはほとんどが国際血栓止血学会の参加者であった。予防策の施行率はドイツ、イスラエルからの参加者で高く、オランダ、アジアの参加者では低い傾向があった。さらに既知の VTE の危険因子を有する人の 27% が低分子ヘパリンあるいはワルファリンを使用していた一方、危険因子を有しない人では 5% がこれらの薬剤を使用していた。この結果から長距離航空旅行の際には何らかの VTE 予防策が広く行われているものの、どのような予防策を行うかは医学関係の学会参加者でも様々であることが判明した。また血栓症に関してより詳細な知識と情報を有していると考えられる国際血栓止血学会参加者がより積極的に VTE 予防を行っていたのは注目すべき点であろう。

また航空機旅行の際に VTE 予防策として弾性ストッキング着用、低分子ヘパリン使用、アスピ

表 2 7<sup>th</sup> ACCP ガイドラインで推奨されている  
旅行者血栓症予防策

<p>一般的な旅行者血栓症予防策 腰あるいは下肢を締め付けるような着衣はさけること 脱水にならないように気をつけること 下腿の筋肉のストレッチを行うこと</p> <p>VTE 発症の危険性が高い場合に考慮する予防策 弾性ストッキング着用 出発前の低分子ヘパリン単回投与</p>
--

リン内服などの有効性を検討した研究結果がいくつか報告されている。手術後、外傷、内科系疾患入院患者など様々な場面で、どのような VTE 発症予防策を選択するのが妥当かを記載した 7<sup>th</sup> ACCP カンファレンスのガイドライン<sup>9)</sup>では、これらの研究結果をふまえた上で現時点ではすべての旅行者に対して積極的な VTE 予防策を行うことを推奨までの十分なエビデンスはなく、従って今後の研究の結果がでるまでは、特に VTE 発症の危険性が高いと思われる旅行者に対する予防策は個々に検討する必要がある、と結論されている。その上で長距離旅行者は腰あるいは下肢を締め付けるような着衣はさけること、脱水にならないように気をつけること、下腿の筋肉のストレッチを行うことを推奨している。さらに VTE 発症の危険性が高いと考えられ場合に積極的な予防策を考慮するのであれば、足首の部位で 15~30mmHg の圧が加わる弾性ストッキング着用、あるいは出発前の低分子ヘパリン単回投与が推奨されている(表 2)。一方で VTE 予防目的でのアスピリン内服には否定的見解が示されている。

#### IV. 旅行者血栓症の症状・診断

旅行者血栓症であっても症状は通常の VTE と大きく異なるわけではない。従って下肢 DVT の自覚症状としては下肢の腫脹、疼痛、身体所見としては下肢周囲径の左右差、下腿の圧痛、Homan's sign (足関節の背屈により出現する下腿痛)などがある。また PE の自覚症状は呼吸困難、胸痛、身体所見では頻呼吸、頻脈などである。前述したように旅行者血栓症の多くは旅行中ないしは旅行後 1 週間以内に発症するが、旅行後何週間も過ぎてから発症することもあり、VTE 疑いの患

者を診察した際には、数ヶ月前までさかのぼって旅行歴の有無を質問する必要がある。診断は通常の VTE と同様であり、病歴、身体所見から疑われれば診断除外のための血液検査として D-ダイマーを測定、確定診断のためには下肢エコー、多検出 CT を行う。ただしこれらの検査を行えない航空機内などで診断するのは困難であるというまでもない。

#### お わ り に

以上、旅行者血栓症に関するいくつかの知見を紹介してきた。本稿をお読みになる方の大部分は医療関係者であろうが、患者さんから「今度飛行機で外国へ行こうと思うのですが、エコノミークラス症候群は大丈夫でしょうか？」と尋ねられた時どう答えるか、患者さんの背景により、またどこへ旅行するのかにより当然答えは異なってくると思われるが、本稿がそのような場合の参考になれば幸いである。

#### 文 献

- 1) Homans, J.: Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*, 250: 148-149, 1954.
- 2) Hitos, K., Cannon, M., Cannon, S. et al.: Effect of leg exercises on popliteal venous blood flow during prolonged immobility of sated subjects: implications for prevention of travel-related deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*, 5: 1890-1895, 2007.
- 3) Simpson, K.: Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet*, 2: 744, 1940.
- 4) Toff, W. D., Jones, C. I., Ford, I. et al.: Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA*, 295: 2251-2261, 2006.
- 5) Kuipers, S., Schreijer, A. J. M., Canneigeter, S. C. et al.: Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*, 262: 635-634, 2006.
- 6) [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/wright\\_project/phase1\\_report/en/index.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/phase1_report/en/index.html)
- 7) Morio, H., Fujimori, Y., Terasawa, K. et al.: Pulmonary thromboembolism associated with air travel in Japan. *Circ J*, 69: 1297-1301, 2005.
- 8) Kuipers, S., Cannegieter, S. C., Middeldorp, S. et al.: Use of preventive measures for air travel-related venous thrombosis in professionals who attend medical conferences. *J Thromb Haemost*, 4: 2373-2376, 2006.
- 9) Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A. et al.: Prevention of venous thromboembolism The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126: 338S-400S, 2004.

3. 予防と治療 up date

## 2) 抗血栓療法



慶應義塾大学医学部内科講師 横山 健次 (Yokoyama, Kenji)  
同医学部内科教授 池田 康夫 (Ikeda, Yasuo)

### THROMBOSIS and Circulation

#### § 論文のポイント

- [1] 予防策を施さなかった場合の周術期静脈血栓塞栓症(VTE)発症率は腹部外科、婦人科、泌尿器科の大手術で15～40%、股関節、膝関節置換術、股関節骨折手術などの整形外科手術では40～60%、と高率である。
- [2] VTE発症の予防法としては、早期離床、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法などの理学的予防法、および薬物による抗血栓療法がある。
- [3] 抗血栓療法に使用される薬剤としては、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス、ワルファリンがある。
- [4] 周術期VTE発症を予防するための抗血栓療法を選択する指標としては、わが国、あるいは海外で作成されたガイドラインがある。
- [5] 現在新たな抗凝固薬として抗トロンビン薬、抗Xa薬などが開発されている。

#### § キーワード

静脈血栓塞栓症/理学的予防法/未分画ヘパリン/低分子ヘパリン/フォンダパリヌクス/ワルファリン

## はじめに

周術期には静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症の危険性が高いことはよく知られている。VTE 発症率は施行される手術の種類に加えて、年齢、VTE の既往、悪性腫瘍、凝固異常などにより影響されるが、予防策を施さなかった場合の周術期 VTE 発症率は腹部外科、婦人科、泌尿器科の大手術で 15～40%、股関節、膝関節置換術、股関節骨折手術などの整形外科手術では 40～60%、と高率であることが報告されている。発症する VTE の多くは無症状の遠位の深部静脈血栓症 (DVT) であるが、発症例の約 20% は大腿静脈、骨盤内などの近位の DVT であり、さらに有症状の肺血栓塞栓症 (PE) は発症例の約 10%、致命的 PE が約 1% で発症する<sup>1)</sup>。VTE 発症の予防法としては、早期離床、弾性ストッキング (GCS)、間欠的空気圧迫法 (IPC) などの理学的予防法、および薬物による抗血栓療法がある。本稿では薬物による抗血栓療法に関して解説する。

## 周術期 VTE 発症予防目的で使用されるおもな薬剤 (表 1)

### 1. 未分画ヘパリン (UFH)

古くから使用されている抗凝固薬であり、アンチトロンビン III (ATIII) と結合して ATIII の抗トロンビン作用を増強することにより抗凝固作用を発揮する。周術期 VTE 発症予防目的では通常 1 回 5,000 単位を 1 日 2 回、ないし 3 回皮下投与の低用量で投与されることが多い。ただし先天性の血栓性素因 (プロテイン C 欠

表 1 現在わが国で周術期 VTE 発症予防目的で使用されている薬剤と投与方法

未分画ヘパリン	低用量ヘパリン：1 回 5,000 単位皮下投与を 1 日 2～3 回 (低用量ヘパリン) 用量調節ヘパリン：3,500 単位皮下投与した後、投与 4 時間後の APTT が正常上限となるように投与量を調節しながら、8 時間毎に皮下投与
低分子ヘパリン	1 日 1～2 回皮下投与。1 回あたりの投与量は周術期 VTE 発症のリスクにより決定。わが国では原則的にはエノキサパリンを 1 回 2,000 単位、1 日 2 回皮下投与
フォンダパリヌクス	1 回 2.5 mg を 1 日 1 回、皮下投与
ワルファリン	1 日 1 回経口投与、PT-INR 1.5～2.5 (海外では 2～3) を目標にして投与量調節

損症、プロテイン S 欠損症、ATIII 欠損症) を有する患者など VTE 発症の危険性が極めて高い患者では、最初に UFH 3,500 単位を皮下投与した後、投与 4 時間後の APTT が正常上限となるように投与量を調節しながら、8 時間毎に皮下投与する場合もある。ヨーロッパでは後述する低分子ヘパリン (LMWH) の使用頻度が高いが、アメリカでは費用の点から UFH が選択されることも多い。合併症としては出血が重要であるが、低用量の投与では大出血の合併の危険性は低い。ほとんどの出血は UFH の中止、局所の圧迫および輸血により対応可能であるが、致命的となりうる重篤な出血症状を呈して急速に抗凝固作用を中和する必要がある際には硫酸プロタミンを投与する。また UFH 使用に際してはヘパリン惹起血小板減少症 (HIT) の発症にも注意する必要がある。

### 2. 低分子ヘパリン (LMWH)

低分子量のヘパリンであり抗トロンビン作用と比較して抗 Xa 作用が強い。APTT 延長作用は UFH と比較して弱く、投与量を決定する際

に APTT をモニターする必要はない。投与量は VTE 発症の危険性により異なるが、1 日 1 回ないし 2 回皮下投与される。多くの臨床試験の結果 UFH と少なくとも同等以上に有効であり、出血などの合併症発症率は同等以下であることが示されている。わが国では最近まで VTE 発症予防目的での使用は保険適応外であったが、2008 年に、UFH の 1 つであるエノキサパリンの下肢整形外科手術後の VTE 発症予防目的での使用が保険適応となった。投与方法および用量は原則として 1 回 2,000 単位を 1 日 2 回皮下投与である。UFH と同様に硫酸プロタミン投与により抗凝固作用は中和される。また UFH と比較して発症頻度は低いとされているものの HIT の発症にも注意が必要である。

### 3. フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスは動物由来の成分を含まない合成化合物であり、ATIII に選択的かつ特異的に結合して、ATIII の抗 Xa 活性を増強することによりトロンビン生成を阻害してフィブリン形成を抑制する。臨床試

験の結果周術期 VTE 発症予防に有効であることが証明された後、2001年に最初に米国で承認された。以降世界各国で使用されるようになり、わが国でも 2007 年に下肢整形外科手術施行患者、その後腹部手術施行患者への VTE 発症予防目的での投与が保険適応となった。通常 1 回 2.5 mg を 1 日 1 回皮下投与する。大出血を合併することはまれであるが、その際には特異的拮抗薬はないため新鮮凍結血漿投与などが行われる。

#### 4. ワルファリン

現在市販されている唯一の経口抗凝固薬であり、ビタミン K の作用に拮抗して肝臓におけるビタミン K 依存性凝固因子(II, VII, IX, X)の生合成を抑制して抗凝固作用を発揮する。1 日 1 回経口投与を行い、PT-INR を指標に投与量を調節するが、海外では PT-INR 2~3、わが国では PT-INR 1.5~2.5 となるように調節されることが多い。他の抗凝固薬は多くの場合術後 24 時間以降、止血を確認した後投与が開始されるが、ワルファリンは手術 3 日後には治療域となることを目標として術前夜、あるいは手術当日夜には投与が開始される。重篤な出血を合併して抗凝固作用を中和する必要がある際にはビタミン K を投与する。

#### 5. アスピリン

抗血小板薬であるアスピリンは動脈硬化性疾患の危険因子を有する患者における冠動脈疾患、脳梗塞などの動脈血栓症発症予防に有効であることは多数の臨床研究の結果から明らかである。一方で周術期 VTE 発

表 2 7<sup>th</sup> ACCP ガイドラインに示された周術期 VTE 発症のリスクレベル

低リスク	40 歳未満で付加的危険因子を有しない患者の小手術
中等度リスク	付加的危険因子を有する患者の小手術 付加的危険因子を有しない 40~60 歳の患者の手術
高リスク	60 歳を超える、または付加的危険因子を有する 40~60 歳の患者の手術
最高リスク	多数の危険因子(年齢 > 40 歳、癌、VTE の既往)を有する患者の手術 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術 大きな外傷、脊髄損傷

付加的危険因子：VTE の既往、癌、凝固因子の分子異常による凝固能亢進

表 3 主な新規開発中の抗凝固薬

経口抗トロンビン薬	ximelagatran, dabigatran etexilate
経口抗 Xa 薬	rivaroxaban, apixaban
非経口抗 Xa 薬	idraparinux, biotin-idraparinux

症予防に対するアスピリンと LMWH など他の抗血栓療法の効果と比較した臨床試験では、アスピリン単独投与群では VTE 発症率が高く、また出血の合併が多いことが示されている。したがって周術期の VTE 発症予防目的でアスピリンを単独で投与するのは適当ではない。

#### 手術患者に対する 予防的抗血栓療法の適応

周術期 VTE 発症を予防するためにどのような抗血栓療法を行うべきかに関しては、わが国で作成されたものを含めていくつかのガイドラインが作成されている。すべての症例に対してガイドラインに従って治療をすることが正しいとは限らないが、抗血栓療法を選択する際の指標としては有用である。以下に 2004 年にわが国で発表された「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」<sup>4)</sup>、および海外の代表的なガイドラインである

7<sup>th</sup> ACCP カンファレンスのガイドライン<sup>1)</sup>に記載されている抗血栓療法を紹介する。

わが国のガイドラインでは VTE 発症高リスクの手術、すなわち一般外科および泌尿器科の 40 歳以上の癌の大手術、婦人科の骨盤内悪性腫瘍根治術および VTE の既往あるいは血栓性素因を有する患者の良性疾患の手術、産科の高齢肥満妊婦の帝王切開術、VTE の既往あるいは血栓性素因を有する妊婦の経膈分娩、整形外科の股関節全置換術(THR)、膝関節全置換術(TKR)、股関節骨折手術(HFS)、脳外科の脳腫瘍開頭術施行患者では低用量 UFH 投与が IPC とともに VTE 予防策として推奨されている。また VTE の既往あるいは血栓性素因を有する患者に対する高リスクの手術または帝王切開術は VTE 発症最高リスクとされ低用量 UFH 投与と IPC あるいは GCS 併用が推奨されている。

一方 7<sup>th</sup> ACCP のガイドラインで



は表2のごとく手術および患者の合併症により術後VTE発症リスクが分類されている。VTE発症中等度リスクの手術を施行する患者では、12時間毎の低用量UFH投与あるいは3,400単位/日以下のLMWH投与を、GCSあるいはIPCとともに推奨されており、高リスクの手術では8時間毎の低用量UFH投与、あるいは3,400単位/日より多くのLMWH投与をIPCとともに推奨されている。さらに最高リスクの手術では3,400単位/日より多くのLMWH、フォンダパリヌクスあるいはワルファリン投与、またはIPCあるいはGCSと低用量UFHまたはLMWHの併用が推奨されている。すなわち両ガイドラインを比較すると、7<sup>th</sup> ACCPのガイドラインではより多くの患者が薬物による予防的抗血栓療法の対象とされていること、またガイドライン作成時には日本で使用可能な薬剤がUFHとワルファリンのみであったため、わが国のガイドラインには記載されているのは両薬剤のみであること、などの相違がある。

### 現在開発が進行中の抗凝固薬(表3)

現在ワルファリンに替わる新たな経口抗凝固薬としてトロンビン、Xaなどをターゲットとした薬剤の開発が進んでおり、いくつかの薬剤では大規模な臨床試験も施行されている。トロンビン阻害薬として最初に開発された経口抗トロンビン薬はximelagatranである<sup>3)</sup>。1990年代に施行された臨床試験の結果術後VTE発症予防に有効であったが、肝機能

障害などの副作用のため開発は中止となった。現在最も開発が進んでいる抗トロンビン薬はdabigatran etexilateであり、術後VTE発症予防目的での有効性を検証する臨床試験は第3相試験まで進んでいる<sup>4)</sup>。一方抗Xa薬ではrivaroxabanの開発が最も進んでおり、ごく最近も相次いでエノキサパリンと比較して術後VTE発症予防効果が優れており同程度に安全であった。との第3相試験の結果が報告された<sup>5)~7)</sup>。その他apixabanなどいくつかの抗Xa薬の臨床試験が進行中である<sup>8)</sup>。またフォンダパリヌクスの誘導体でより半減期が長く連日投与を必要としないidraparinix, biotin-idraparinixの開発も進められている。

### おわりに

以上、術後VTE発症予防目的で施行される抗血栓療法に関して紹介した。わが国でもフォンダパリヌクス、エノキサパリンが使用可能になったこともあり、今後理学的療法に加えて抗凝固薬投与による抗血栓療法を施行される患者が増加することが予想される。また海外ではrivaroxabanの認可も近いようであり、今後どのように抗凝固薬を使い分けていくのが費用対効果の面も含めて最も妥当であるのか、が明らかになることが待たれる。

### References

1) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al : Prevention of venous thromboembolism The seventh ACCP conference on antithrombotic and

thrombolytic therapy. *Chest* 126 : 338 S-400 S, 2004

- 2) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会:肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. Medical Front International Limited, 東京, 2004
- 3) Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al : Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep venous thrombosis. *JAMA* 293 : 681-689, 2005
- 4) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al : Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5 : 2178-2185, 2007
- 5) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al : Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358 : 2765-2775, 2008
- 6) Lassen MR, Agno W, et al : Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358 : 2776-2786, 2008
- 7) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al : Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 372 : 31-39, 2008
- 8) Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al : The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 5 : 2368-2375, 2007

特集

心原性脳塞栓症  
を防ぐ

治す

14

Expertise

## ワルファリン以外の 新しい経口抗凝固薬

▶ *Novel oral anticoagulants except for warfarin*

横山健次, 池田康夫 (慶應義塾大学医学部内科)

現在わが国で使用されている経口投与可能な抗凝固薬はワルファリンのみである(表1)。ワルファリンが心房細動(atrial fibrillation; Af)患者の脳梗塞発症予防、深部静脈血栓症の治療および予防に有効なことは明らかであるが、一方で十分な抗凝固作用が得られる投与量と出血の合併症の危険が増す投与量の幅が狭く、またほかの薬剤、食事などの影響を受けやすいことから、有効性を発揮しつつ安全に投与するためには血液検査を繰り返してモニターする必要がある。ワルファリンは外来で長期にわたり投与されることが多いが、出血の合併症を避けるために十分量が投与されないこと、あるいは本来はワルファリンを投与すべき症例に対して血液検査を繰り返す煩わしさなどから投与が見合わせられていることも少なくない。そこで血液検査を繰り返してモニターする必要がなく経口投与可能な抗凝固薬を開発することは、血栓症の治療、予防において重要な課題とされてきた。現在新たな経口抗凝固薬としてトロンビン、Xa、などをターゲットとした薬剤の開発が進んでおり(表2)、いくつかの薬剤では大規模な臨床試験も施行されている<sup>1)</sup>(表3)。本稿ではそれらの薬剤の現状に関して解説する。

### トロンビン阻害薬

#### (1)ximelagatran

最初に開発された経口抗トロンビン薬はximelagatranである。この薬剤はブ

ロドラッグであり経口投与後代謝されて速やかにトロンビン阻害作用を有するmelagatranに変化する。1日2回投与で有効な薬剤であり、股関節置換術(total hip replacement arthroplasty)；

THR)または膝関節置換術(total knee replacement arthroplasty; TKR)施行患者を対象とした静脈血栓症(venous thromboembolism; VTE)予防, 非弁膜症性のAf患者を対象とした血栓塞栓症予防, 深部静脈血栓症(deep vein thrombosis; DVT)患者の治療などの目的でのximelagatran投与が, ワルファリンあるいはヘパリンなどの標準的な治療と比較して同等以上に有効であることが第3相臨床試験の結果示された<sup>2,4)</sup>。これらの臨床試験の結果からximelagatranはワルファリンに替わる経口抗凝固薬となることが期待されたが, 肝機能障害, 心血管イベントの増加などの副作用が問題となり開発は中止された。

## (2) dabigatran etexilate

dabigatran etexilateは経口投与後速やかに代謝されてトロンビン阻害作用を有するdabigatranとなるプロドラッグである。投与後0.5~2時間で血漿中濃度はピークとなり, 半減期は14~17時間と長い。

### ●臨床試験: VTE発症予防

術後のVTE発症予防目的での投与に関しては, 第3相試験まで進んでおりその結果が, 3報発表されている<sup>5)</sup>。

2,076人のTKR施行患者を対象とした試験(RE-MODEL randomized trial)では, dabigatran etexilate投与群は1日1回150mg(D150群), 220mg(D220群)の2群(初回投与は術後1~4時間で初回投与のみ半量)をenoxaparinを1日1回40mg(初回投与は手術前夜)投

表1 現在わが国で使用されているおもな抗凝固薬と作用機序

抗凝固薬	作用機序
ワルファリン	ビタミンK拮抗薬, 血液凝固因子II, VII, IX, X産生抑制
ヘパリン	アンチトロンビンIII(AT-III)と結合して抗トロンビン作用を増強
低分子ヘパリン	末分画ヘパリンと比較して選択的にXaを阻害
フォンダパリヌクス	AT-IIIを介して選択的にXaを阻害
ワルファリン以外はすべて注射薬である。	

表2 本稿で紹介した開発中の経口抗凝固薬

トロンビン阻害薬	ximelagatran, dabigatran etexilate
Xa阻害薬	rivaroxaban, apixaban, LY517717, YM150, DU-176b, betrixaban

表3 経口抗凝固薬の開発状況(文献1より改定引用)

	VTE予防	VTE治療	Af患者における脳梗塞予防	その他
dabigatran etexilate	第3相試験 (結果の論文発表あり)		第3相試験	
rivaroxaban	第3相試験 (結果の学会発表あり)	第3相試験	第3相試験	第2相試験 (ACS)
apixaban	第3相試験	第2相試験 (結果の学会発表あり)	第3相試験	第2相試験 (ACS, 転移性腫瘍)
LY517717	第2相試験(計画中)			
YM150	第2相試験		第2相試験	
DU-176b	第2相試験		第2相試験	
betrixaban	第2相試験			

各薬剤に関して最も進んでいる段階の臨床試験を示す。  
ACS: acute coronary syndrome。

与群(E40群)と比較した試験であり, 薬剤投与期間は6~10日間である。その結果VTE発症もしくは死亡した患者は40.5%(D150群), 36.4%(D220群), 37.7%(E40群)とdabigatran etexilate投与群は両投与量群ともにenoxaparin投与群と比較して有効性が劣ることはなかった。また大出血の

合併率も1.3%(D150群), 1.5%(D220群), 1.3%(E40群)と有意差はみられなかった。そのほかの副作用にも大きな差はなく, dabigatran etexilate 150mgおよび220mg投与は少なくともenoxaparin 40mg投与と同等のTKR施行患者のVTE予防効果が得られる, と結論された。

また3,494人のTHR施行患者を対象とした試験でも同様のdabigatran etexilate投与群とenoxaparin投与群と比較した試験であり<sup>6)</sup>、薬剤投与期間は28～35日間である。その結果VTE発症もしくは死亡した患者は8.6% (D150群)、6.0% (D220群)、6.7% (E40群)とdabigatran etexilate投与群は両投与量群ともにenoxaparin投与群と比較して有効性が劣ることはなかった。また大出血の合併率も1.3% (D150群)、2.0% (D220群)、1.6% (E40群)と有意差はみられなかった。そのほかの副作用にも大きな差はなく、dabigatran etexilate 150mgおよび220mg投与は少なくともenoxaparin 40mg投与と同等のTHR後のVTE予防効果が得られる、と結論された。

しかし2,615人のTKR施行を対象として同様のdabigatran etexilate投与群とenoxaparin 1日2回30mg投与群 (E30×2群) (初回投与は術後12～24時間)と比較した試験では<sup>7)</sup>、薬剤投与期間は12～15日間であり、VTE発症率が33.7% (D150群)、31.1% (D220群)、25.3% (E30×2群)とdabigatran etexilate投与群ではenoxaparin投与群と比較してVTE発症率が高い、という結果であった。ただしその差は遠位の無症候性VTEの発症率の差に由来しており、重篤なVTEの発症率には各群で差はなかったと結論されている。

これらの第3相試験の成績は手術に関連するVTE発症予防薬としてのdabigatran etexilateの可能性を示している。ただし試験ごとに薬剤投与期間

も異なっており、今後さらに検討が必要であろう。

#### ●臨床試験：Af患者に対する

##### 血栓塞栓症予防

一方Af患者に対するdabigatran etexilate投与の血栓塞栓症予防効果を検討する臨床試験は、第2相試験 (PETRO Study)の結果が報告されている<sup>8)</sup>。この報告ではAf患者502人を対象として、dabigatran etexilate 1回50、150、または300mgを1日2回、単独、アスピリン81mgまたは325mgと併用のdabigatran etexilate投与群9群とワルファリン投与群と比較している。大出血はdabigatran etexilate 300mg投与群のみに限られており、また試験期間が12週と短いため血栓塞栓症発症はdabigatran etexilate 50mg投与群に限られていた。ximelagatran投与に際し問題となった肝機能障害はdabigatran etexilate投与群の0.9%にみられたのみであった。尿中のトロンボキサンの代謝産物である11-デヒドロトロンボキサンB2 (DTB2)濃度はアスピリン併用により著明に低下していたが、dabigatran etexilate単独投与各群ではワルファリン単独投与群と比較して20%程度DTB2濃度が高くなっていた。このことはdabigatran etexilate単独投与では血栓塞栓症発症の危険性を高める可能性がありうることを示唆しており、今後の第3相試験で確認する必要があると結論されている。

## Xa阻害薬

### (1) rivaroxaban

Xa阻害薬のなかで最も臨床試験が進んでいるのがrivaroxabanである。投与後2～4時間で血漿中濃度はピークとなり半減期は9～12時間である。

#### ●臨床試験：VTE発症予防

術後のVTE発症予防目的での投与に関しては、第3相試験まで進んでおり、その結果が、2007年に発表されている(RECORD 3)<sup>9)</sup>。

2,531人のTKR施行患者を対象としてrivaroxaban 10mg, 1日1回投与群(初回投与は術後6～8時間)とenoxaparin 40mg, 1日1回投与群(初回投与は術前)を比較した試験であり、両薬剤ともに投与期間は10～14日間である。その結果VTE発症率、および重篤なVTE発症率はrivaroxaban投与群で各々9.6%, 1%, enoxaparin投与群で各々18.9%, 2.6%とrivaroxaban投与群でVTE発症、重篤なVTE発症ともに少なかった。また大出血およびあらゆる出血の合併症は両群で差はなくTKR後のVTE予防目的でのrivaroxaban投与はenoxaparin投与よりも有効であり、また同等に安全であることが示されている。現在ほかにも第3相試験が進行中であり、rivaroxabanが今後種手術に関連するVTE発症予防に使用されることになるか否かは、その結果を待つ必要がある。

#### ●臨床試験：DVT治療

一方DVT患者に対するrivaroxaban投与の治療効果を検討する臨床試験は

第2相試験までの結果が発表されている<sup>10)</sup>。613人のDVT患者を対象としてrivaroxaban 10, 20, または30mg 1日2回投与群, 40mg 1日1回投与群のrivaroxaban投与群4群をenoxaparin投与後ビタミンK拮抗薬を投与した標準的治療群と比較した試験(ODIXa-DVT)では、薬剤投与期間は12週間であり、治療21日目で血栓が縮小していた患者の割合はrivaroxaban 10, 20, または30mg 1日2回投与群, 40mg 1日1回投与群で各々53.0, 59.2, 56.9, 43.8%, enoxaparin/ビタミンK拮抗薬投与群で45.9%, であった。一方合併症である大出血はrivaroxaban投与群で1.7, 1.7, 3.3, 1.7%で認められたもののenoxaparin/ビタミンK拮抗薬投与群では認められない、という結果であった。

#### ●臨床試験：そのほか

第2相試験はさらに1報発表されており<sup>11)</sup>、現在第3相試験が進行中である。またAf患者を対象とした第3相試験、急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)患者を対象とした第2相試験も進行中であり、これらの試験がどのような結果になるか、注目される。

### (2) apixaban

Xa阻害薬のなかでrivaroxabanに次いで臨床試験が進んでいるのがapixabanである。apixabanは投与後3時間で血漿中濃度がピークとなり半減期は8～15時間である。術後VTE予防に関しては第2相試験の結果が報告されてい

る<sup>12)</sup>。1,217人のTKR施行患者を対象としてapixaban 1日量5, 10, または20mgを1または2回で投与した群とenoxaparin 30mg 1日2回投与群, ワルファリン投与群(薬剤投与期間は10～14日間)を比較した試験(APROPOS)の結果では、VTE発症率がapixaban投与群では4.8～11.3%であったのに対しenoxaparin投与群では15.6%, ワルファリン投与群では26.6%とapixaban投与群で低く、またapixaban投与量が多いほど低い傾向がみられた。一方で大出血の合併はenoxaparin投与群, ワルファリン投与群ではみられなかったが、apixaban投与群では0～3.3%でみられた。これらの結果からTKR施行患者に対してapixaban 1日量5mgを1回または2回で投与することがrisk-benefitの観点からよいのではないか、と結論されている。現在第3相試験が進行中であり、またそのほかVTE患者<sup>13)</sup>、Af患者などを対象とした臨床試験も進行中である。

### (3) そのほかのXa阻害薬

そのほかに関係中の主なXa阻害薬としてはLY517717, YM150, DU-176b, betrixabanなどがある。これらの薬剤も主にVTE予防に関連する臨床試験が第2相試験まで進んでいる。なかでもYM150, DU-176bはともに日本の製薬会社が開発した薬剤であり、今後どのような臨床試験結果が発表されるか、注目したい。

## おわりに

以上、ワルファリンに替わる可能性のある経口抗凝固薬を、臨床試験が進んでいる薬剤を中心に紹介した。本稿で紹介した臨床試験はすべて海外のも

のであり、そのうちのいくつかは2007年の国際血栓止血学会で発表されたものである。従来日本人は欧米人と比較して血栓症が少ない、とされていたが、最近の報告によれば手術関連のVTE発症などは決して日本人でもまれではな

い。新規の経口抗凝固薬の有効性、安全性を明らかにするための大規模な臨床試験がわが国でも速やかに施行されることが望まれる。

## 文献

- 1) Turpie AGG: New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* (advanced access published Dec 19, 2007)
- 2) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 362: 1691-1698, 2003.
- 3) Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al: Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep venous thrombosis. *JAMA* 293: 681-689, 2005.
- 4) SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 293: 690-698, 2005.
- 5) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5: 2178-2185, 2007.
- 6) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370: 949-956, 2007.
- 7) Friedman RJ, Caprini JA, Comp PC, et al: Dabigatran etexilate versus enoxaparin in preventing venous thromboembolism following total knee arthroplasty. (Abstract O-W-049). *J Thromb Haemost* 5, 2007.
- 8) Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al: Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 100: 1419-1426, 2007.
- 9) Lassen MR, Turpie AG, Rosencher N, et al: Rivaroxaban: An oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in total knee replacement surgery-Results of the RECORD 3 Study. (Abstract O-S-006B). *J Thromb Haemost* 5, 2007.
- 10) Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al: Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939). The ODEXA-DVT (Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) Study. *Circulation* 116: 180-187, 2007.
- 11) Buller HR: Once-daily treatment with an oral direct factor Xa inhibitor-rivaroxaban (BAY 59-7939)-in patients with acute, symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT dose finding study. (Abstract). *Eur Heart J* (suppl): 761, 2006.
- 12) Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al: Efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *Thromb Haemost* 5: 2368-2375, 2007.
- 13) Buller HR: A dose finding study of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis- The Botticelli Investigator Study. (Abstract O-S-003). *J Thromb Haemost* 5, 2007.

## Venous Thromboembolism

### — Deep Vein Thrombosis With Pulmonary Embolism, Deep Vein Thrombosis Alone, and Pulmonary Embolism Alone —

Masahito Sakuma, MD; Mashio Nakamura, MD\*; Norikazu Yamada, MD\*;  
Satoshi Ota, MD\*; Kunio Shirato, MD\*\*; Takeshi Nakano, MD\*;  
Masaaki Ito, MD\*\*; Takao Kobayashi, MD†

**Background** There are few data on the differences between deep vein thrombosis (DVT) with pulmonary embolism (PE) (Group A) and without PE (Group B), and no recent data on the incidence of PE and DVT in Japan.

**Methods and Results** The symptoms and findings of the lower extremities and risks for venous thromboembolism were compared between Groups A and B, and the numbers of new patients with PE and those with DVT in 2006 were calculated. DVT was found equally in left and right legs in Group A, but more frequently in left legs than in right legs in Group B. Proximal thrombus was more frequent in Group A than in Group B, and the number of cases of symptoms resulting from DVT was less in Group A than in Group B. Proximal DVT, DVT in the right leg, no symptoms, and younger age were related to the presence of PE. The calculated number of new patients with PE per year was 7,864 (3,492 cases in 1996), and that with DVT per year was 14,674.

**Conclusion** DVT in patients with PE and those without PE differed in the site and symptoms. The calculated number of new patients with PE per year doubled in 1 decade in Japan. (*Circ J* 2009; 73: 305–309)

**Key Words:** Deep vein thrombosis; Incidence; Pulmonary embolism; Symptoms; Venous thromboembolism

**P**ulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) are thought to be the same disease with different presentation, and both have been handled as venous thromboembolism (VTE). Most cases of PE originate from DVT, so VTE is an important concept. However, there are no data on whether DVT with PE and DVT without PE have the same characteristics.

We reported the incidence of PE in 1996, 2000, and 2004!<sup>1–3</sup> In 2004, 2 guidelines for VTE were published in Japan!<sup>4,5</sup> generating increased interest in VTE.

The main purpose of this study was to clarify the different characteristics of DVT in cases with and without PE. The second purpose was to assess the recent incidence of PE and DVT in Japan.

### Methods

The present study was approved by the Ethics Committee of Mie University. In July 2006, we sent questionnaires to the clinical departments (all departments of internal medicine, all departments of surgery, pediatrics, obstetrics and gynecology, orthopedics, otorhinolaryngology, ophthalmology, dermatology, and urology) of university schools of medi-

cine or medical colleges and to hospitals with more than 100 beds in Japan. Based on the responses to the questionnaires, we assessed prospectively the number of new patients with PE from August 1, 2006 to September 30, 2006. The number of patients with PE (or DVT) per year was calculated as: the number of patients with PE (or DVT) per year = the number of patients with PE (or DVT) per 2 months  $\times$  6/the response rate!<sup>1–3</sup>

PE was definitely diagnosed by (1) enhanced computed tomography, (2) pulmonary angiography, (3) pulmonary perfusion scintigraphy and/or pulmonary ventilation scintigraphy, (4) magnetic resonance imaging, or (5) autopsy. DVT was definitely diagnosed by (1) enhanced computed tomography, (2) venous ultrasonography, (3) contrast venography, (4) magnetic resonance venography, or (5) radioisotope venography. Major surgery was defined as abdominal surgery and/or surgery of more than 45 min duration within the previous 3 months!<sup>6–8</sup> Immobilization was defined as strict bed rest for more than 3 continuous days within the previous 3 months!<sup>9</sup>

We divided cases of VTE into 3 groups: DVT with PE, DVT alone, and PE alone.

### Statistical Analysis

Analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). All continuous variables were analyzed by Mann-Whitney test, and expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Non-ordinal categorical data were analyzed using the chi-square test. Multiple comparisons were performed using Bonferroni's modification. Potential risk factors for VTE were assessed using multiple logistic regression and the results were presented as estimated odds ratio (OR) with the corresponding 95% confidence intervals (CI). All significant tests were 2-tailed.

(Received April 16, 2008; revised manuscript received August 21, 2008; accepted September 11, 2008; released online December 18, 2008)

Division of Internal Medicine, Onagawa Municipal Hospital, Onagawa,

\*Department of Cardiology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, \*\*Division of Internal Medicine, Saito Hospital, Ishinomaki

and †Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan

Mailing address: Masahito Sakuma, MD, Division of Internal Medicine,

Onagawa Municipal Hospital, 51-6 Horikiryama, Washinokamihama,

Onagawa 986-2243, Japan

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Table 1 Patients' Backgrounds

	DVT with PE	DVT alone	PE alone
With patient profile (n)	210	420	140
Gender (M/F)	87/123	140/280	44/96
Age (years)	63.9±15.5	66.3±15.9	67.6±15.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.8 <sup>a</sup>	23.3±4.2 <sup>b</sup>	23.2±3.8 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>n=199, <sup>b</sup>n=392, <sup>c</sup>n=129.

DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; BMI, body mass index.

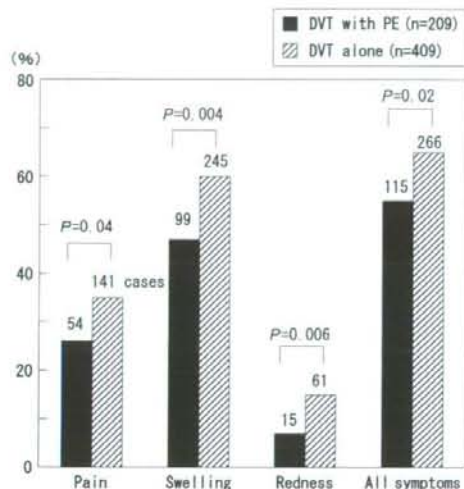


Fig 1. Symptoms of deep vein thrombosis (DVT). The number of cases is shown on each bar. PE, pulmonary embolism.

## Results

### Incidence of VTE

A total of 6,122 questionnaires were sent; 17 institutes were excluded from our analysis because they had closed or merged. We received 1,635 valid replies, giving a response rate of 26.8% (1,635/6,105). The number of patients newly diagnosed with PE was 351 during the 2 months of the present period, and that with DVT was 655. The estimated number of new patients with PE per year was 7,864 (95% CI: 6,572–9,155) and the incidence of PE was 61.9 (95% CI: 51.7–72.1) patients per 1,000,000 people per year in Japan. The estimated number of new patients with DVT per year was 14,674 (95% CI: 12,466–16,883) and the incidence of DVT was 115.5 (95% CI: 98.2–132.9) patients per 1,000,000 people per year in Japan.

### Characteristics of DVT in Patients With and Without PE

Available cases with a detailed profile were 210 with both DVT and PE, 420 with DVT alone, and 140 with PE alone (Table 1). Symptoms resulting from DVT were more frequent in patients without PE, compared with those with PE (Fig 1). DVT was equally found in the left and right legs

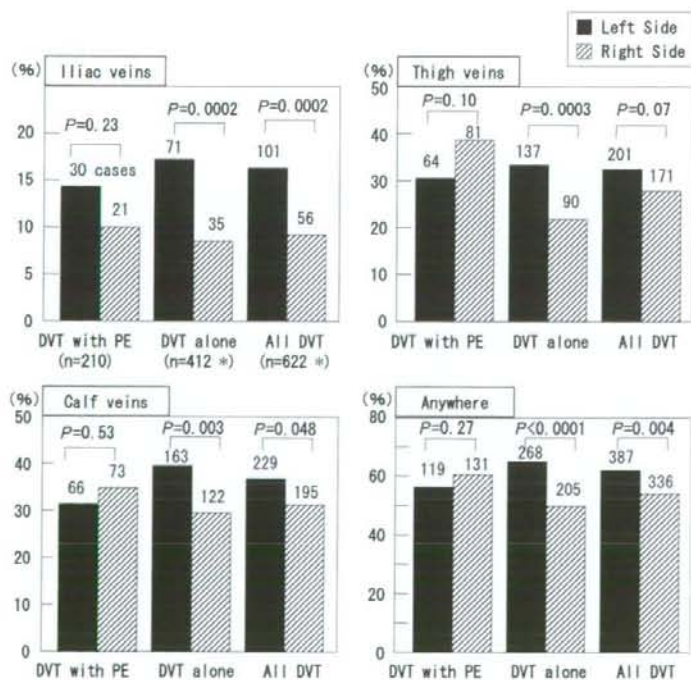


Fig 2. Location of deep vein thrombosis (DVT). The number of cases is shown on each bar. \*Seven cases with DVT only in the upper extremities and one without data on DVT site were excluded. PE, pulmonary embolism.



**Table 2** Diagnostic Techniques for DVT

	DVT with PE (n=210)	DVT alone (n=413*)	P value
Venous ultrasonography	132 (63%)	303 (73%)	0.008
CT	143 (68%)	180 (44%)	<0.0001
Contrast venography	18 (9%)	50 (12%)	0.22
MR venography	7 (3%)	22 (5%)	0.32
RI venography	3 (1%)	5 (1%)	1.00

CT, computed tomography; MR, magnetic resonance; RI, radioisotope. Other abbreviations see in Table 1.

\*Seven cases with DVT only in the upper extremities were excluded.

**Table 3** Risk Factors for Venous Thromboembolism

	DVT with PE (n=210)	DVT alone (n=420)	PE alone (n=140)	P value
Prolonged immobilization	57 (27%)	101 (24%)	30 (21%)	0.46
Recent major surgery	54 (26%)	121 (29%)	40 (29%)	0.70
Cancer	48 (23%)	81 (19%)	23 (16%)	0.32
Recent major trauma and/or fracture	22 (11%)	47 (11%)	15 (11%)	0.96
Central venous catheter	7 (3%)	34 (8%)	9 (6%)	0.06
Pregnancy or postpartum	4 (2%)	14 (3%)	2 (1%)	0.34
Heart failure*	5 (2%)	22 (5%)	14 (10%)	0.009
Respiratory failure	5 (2%)	14 (3%)	8 (6%)	0.37
Cerebrovascular disease	10 (5%)	28 (7%)	8 (6%)	0.62
Connective tissue disease and/or steroid use	5 (2%)	11 (3%)	5 (4%)	0.79
Benign, large abdominal tumor	2 (1%)	9 (2%)	1 (1%)	0.33
No potential risk factors	42 (20%)	66 (16%)	28 (20%)	0.30

\*P=0.10 between DVT with PE and DVT alone, P=0.003 between DVT with PE and PE alone, P=0.07 between DVT alone and PE alone. Abbreviations see in Table 1.

**Table 4** Multivariate Logistic Analysis of Relation to Presence of PE in Patients with DVT

	OR (95% CI)	P value
Age (10-year increments)	0.87 (0.77–0.99)	0.03
Male	1.12 (0.76–1.66)	0.57
No symptoms of DVT	2.05 (1.39–3.02)	0.0003
Right DVT	1.98 (1.22–3.19)	0.005
Left DVT	0.99 (0.61–1.60)	0.97
Proximal DVT*	1.79 (1.18–2.71)	0.006
BMI	1.03 (0.99–1.08)	0.16
Prolonged immobilization	1.2 (0.78–1.86)	0.41
Recent major surgery	0.83 (0.54–1.28)	0.40
Cancer	1.08 (0.68–1.70)	0.75
Recent major trauma and/or fracture	0.85 (0.46–1.54)	0.58
Central venous catheter	0.44 (0.19–1.00)	0.05
Pregnancy or postpartum	0.37 (0.10–1.32)	0.12
Heart failure	0.59 (0.20–1.68)	0.32
Respiratory failure	0.58 (0.18–1.92)	0.37
Cerebrovascular disease	0.66 (0.28–1.55)	0.34
Connective tissue disease and/or steroid use	1.48 (0.54–4.02)	0.45
Benign, large abdominal tumor	–	1.00

\*Including IVC, iliac vein, and thigh veins.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; IVC, inferior vena cava. Other abbreviations see in Table 1.

of patients with PE, but more frequently in the left than in the right leg of patients without PE (Fig 2). Proximal thrombus from the inferior vena cava to the popliteal vein was more frequent in patients with PE than in patients without PE (68% [142/210] vs 58% [240/412]; P=0.02).

#### Relationship Between Symptoms of DVT and Age

Leg swelling (presence, 64.7±16.0 years; absence, 66.5±15.7; P=0.10) and redness (presence, 63.0±15.7 years; absence, 65.9±15.9; P=0.09) were found regardless of age in patients with DVT. Younger patients complained more about leg pain (complaint, 61.2±15.7 years; no complaint, 67.4±

15.6; P<0.0001). All findings for DVT (objective or subjective) were greater in younger patients (presence, 64.4±15.8 years; absence, 67.4±15.9; P=0.007).

#### Diagnostic Techniques for DVT (Table 2)

Venous ultrasonography was used more frequently and CT less frequently in patients without PE than in patients with PE. Contrast venography was used in only approximately 10% of patients.

#### Risk Factors for VTE and Relationship to Presence of PE

There were no differences in the risk factors, except heart

Table 5 Management of Venous Thromboembolism

	<sup>1</sup> DVT with PE (n=210)	<sup>2</sup> DVT alone (n=420)	<sup>3</sup> PE alone (n=140)	P value*		
				<sup>1</sup> vs <sup>2</sup>	<sup>1</sup> vs <sup>3</sup>	<sup>2</sup> vs <sup>3</sup>
Heparin	175 (83%)	243 (58%)	106 (76%)	<0.0001	0.30	0.0005
Warfarin	162 (77%)	282 (67%)	86 (61%)	0.03	0.006	0.66
Anticoagulation						
Heparin → warfarin	136 (65%)	173 (41%)	69 (49%)	<0.0001	0.02	0.30
Heparin alone	39 (19%)	70 (17%)	37 (26%)	1.00	0.26	0.04
Warfarin alone	26 (12%)	109 (26%)	17 (12%)	<0.0001	1.00	0.003
Thrombolysis	58 (28%)	55 (13%)	38 (27%)	<0.0001	1.00	0.006
IVC filter	110 (52%)	93 (22%)	22 (16%)	<0.0001	<0.0001	0.35

\*All P-values by chi-square analysis among 3 groups (<sup>1</sup>, <sup>2</sup> and <sup>3</sup>) were less than 0.05. Multiple comparisons were performed using Bonferroni's modification.  
Abbreviations see in Tables 1, 4.

failure, among the 3 groups (patients with DVT and PE, those with DVT alone, and those with PE alone) (Table 3). Patients with DVT and PE were younger than those with DVT alone (63.9±15.5 years vs 66.3±15.9; P=0.04). PE was found in 30.5% of females with DVT and in 38.3% of males with DVT (P=0.053). Proximal DVT, DVT in the right leg, no symptoms, and younger age were independently related to the presence of PE in patients with DVT (Table 4).

#### Management of VTE (Table 5)

Heparin and thrombolysis were used less frequently in patients with DVT alone. Implantation of an inferior vena cava filter and chronic use of warfarin were more frequent in patients with DVT and PE. When limited to cases of DVT, inferior vena cava filters were more often in cases of proximal DVT (OR, 3.51; 95% CI, 2.33–5.27; P<0.0001) and PE (OR, 3.71; 95% CI, 2.56–5.37; P<0.0001). Antiplatelet agents were administered in 8 patients (4%) with DVT and PE (aspirin in 8, ticlopidine in 2; 2 cases used both antiplatelet agents), 44 with DVT alone (aspirin in 36, ticlopidine in 6, cilostazol in 1, sarpogrelate in 1), and 9 (6%) with PE alone (aspirin in 8, ticlopidine in 1, beraprost in 2; 2 cases used 2 antiplatelet agents).

For DVT, catheter therapy was performed in 9 patients with DVT and PE, and in 8 patients with DVT alone. Surgery was performed in 3 patients with DVT and PE, and in 1 patient with DVT alone. On the other hand, for PE, catheter therapy was performed in 13 patients with DVT and PE, and in 7 patients with PE alone. Surgery was performed in 4 patients with DVT and PE, and in 4 patients with PE alone.

## Discussion

#### Characteristics of DVT With and Without PE

DVT in patients with PE and those without PE differed in the site and symptoms. In particular, DVT was equally found in the left and right legs of patients with PE, but more frequently in the left than in the right leg in those without PE. Moreover, cases of symptoms resulting from DVT were less frequent in the presence of PE than in the absence of PE.

Ileofemoral DVT tends to occur in the left leg<sup>9–12</sup> whereas femoropopliteal DVT occurs equally in the right and left legs, and most are contiguous to calf thrombosis<sup>9–12</sup>. Those previous reports and the present results suggest that DVT without PE is related to ileofemoral DVT, and that DVT with PE is related to femoropopliteal DVT.

DVT is more common on the left side<sup>13</sup> as observed in all of the present cases of DVT. In the present study, DVT with PE had no statistical difference in the rate of potential

risk factors compared with DVT without PE.

Free-floating venous thrombi have a close relationship with PE compared with occlusive (no free-floating) thrombi,<sup>14</sup> and the previous reports suggest that free-floating venous thrombi cause less symptoms from DVT than occlusive DVTs.<sup>14,15</sup> On the other hand, most cases of symptomatic DVT have extensive occlusive proximal thrombi.<sup>16</sup> The development of symptoms of DVT is thought to depend on the extent of thrombosis, the adequacy of collateral vessels, and the severity of associated vascular occlusion and inflammation.<sup>17</sup> Leg edema is much more likely in contiguous thrombosis rather than with an isolated thrombus.<sup>18</sup> DVT with PE has fewer symptoms, as shown in the present study, and resembles free-floating DVT.

#### Relationship to Presence of PE in Patients With DVT

Proximal DVT, DVT in the right leg and no symptoms of DVT were identified as independent of the presence of PE. Proximal DVT is often associated with acute PE<sup>19–23</sup>. Embolic risk is low in calf-only DVT, but elevated in calf DVT with proximal (thigh) involvement.<sup>19</sup> DVT in the right iliac vein is easily torn off and PE easily occurs because the right iliac vein is not compressed, unlike the left iliac vein. Most cases of DVT with no symptoms do not receive treatment and in such cases the DVT is found after PE occurs, which suggests that DVT showing few symptoms is a potential risk for PE. One of the candidate DVT is free-floating thrombi, but further study is needed to clarify this. Older patients with DVT have fewer symptoms and less incidence of PE; they may have fewer symptoms of PE and not be diagnosed as such, even if they have PE, but the real reason is unknown.

In the present study, the incidence of DVT was the same for the right and left legs in patients with PE, but multivariate logistic analysis revealed that DVT in the right leg was a risk for PE, because the left leg was prominent in all patients with DVT.

#### Diagnostic Techniques for DVT

Venous ultrasonography was used more frequently and CT less frequently in patients without PE than in patients with PE. Venous ultrasonography is noninvasive and convenient, and many diagnostic strategies for DVT use this method.<sup>24</sup> CT has been used more recently for the diagnosis of PE in recent years,<sup>25</sup> as its sensitivity for PE is not inferior to ventilation-perfusion lung scanning.<sup>26</sup> CT has the merit that DVT is diagnosed at the same time, so many doctors in Japan may choose venous ultrasonography as the initial diagnostic method in patients suspected of having DVT, and CT in patients suspected of having PE.

### Management of VTE

Heparin and thrombolysis were used less frequently in patients with DVT alone. Chronic use of warfarin was more frequent in patients with DVT and PE. Moreover, warfarin was used first more frequently without heparin in cases of DVT alone.

Implantation of an inferior vena cava filter was more frequently performed in patients with DVT and PE. When limited to cases of DVT, inferior vena cava filters were more frequently used in proximal DVT with PE. Recurrence of PE in a patient with PE would increase mortality, so inferior vena cava filters are used to prevent recurrent PE in patients with both DVT and PE.

### Incidence of VTE

The calculated number of new patients with PE per year was 3,492 cases in 1996<sup>1</sup> and 7,864 in 2006 in the present study. The calculated number of new patients with PE per year increased 2.25-fold in 1 decade in Japan. These results are similar to the prevalence of PE estimated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan (3,000 patients in 1996 and 7,000 in 2005)<sup>27,28</sup> The vital statistics were 1,410 deaths from PE in 1996, and 1,900 deaths in 2006<sup>29,30</sup> Annual deaths from PE increased 1.35-fold in 1 decade, which was lower than the increment of diagnostic patients during the same period.

The calculated number of new patients with DVT per year was 14,674 in 2006, which is similar to the prevalence reported in 2005 (16,000 cases<sup>28</sup>).

### Study Limitations

One limitation of the present study is the low response rate. Response rates for questionnaires regarding less common diseases are low in general. The response rate in studies on the incidence of PE performed by us was 40.7% in 1996, 30.6% in 2000, 29.8% in 2004, and 26.8% in the present study.

Our results may be affected by the timing of the diagnosis and examination of VTE. Moreover, symptoms of PE may mask symptoms of DVT, despite this being a prospective study. Therefore, additional examinations are necessary to confirm the present results.

### Conclusion

DVT in patients with and without PE differs in its site and symptoms. The calculated number of new patients with PE per year doubled over 1 decade in Japan.

### Acknowledgment

This study was partly supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for Blood Coagulation Abnormalities.

### References

1. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 439–441.
2. Kitamukai O, Sakuma M, Takahashi T, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K. Incidence and characteristics of pulmonary thromboembolism in Japan 2000. *Intern Med* 2003; **42**: 1090–1094.
3. Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: Results from an overview of mailed questionnaires and matched case-control study. *Circ J* 2006; **70**: 542–547.
4. Editorial Committee on Japanese Guideline for Prevention of Venous Thromboembolism. Japanese Guideline for Prevention of Venous Thromboembolism. Medical Front International Ltd, Tokyo, 2004 (in Japanese).
5. The Japanese Circulation Society. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2004). *Circ J* 2004; **68**(Suppl): IV-1079–IV-1134 (in Japanese).
6. Nicolaidis A, Breddin H, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism: International Consensus Statement: Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; **20**: 1–37.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 445–453.
8. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; **268**: 1689–1696.
9. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis: Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 2777–2780.
10. Nylander G, Olivercrona H. The phlebographic pattern of acute leg thrombosis within a defined urban population. *Acta Chir Scand* 1976; **142**: 505–511.
11. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D, Bentley PG. The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: A venographic study. *Br J Surg* 1987; **65**: 449–451.
12. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JT. The origin of deep vein thrombosis: A venographic study. *Br J Radiol* 1971; **44**: 653–663.
13. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000; **31**: 895–900.
14. Norris CS, Greenfield LJ, Herrmann JB. Free-floating iliofemoral thrombus: A risk of pulmonary embolism. *Arch Surg* 1985; **120**: 806–808.
15. Baldrige ED, Martin MA, Welling RE. Clinical significance of free-floating venous thrombi. *J Vasc Surg* 1990; **11**: 62–67.
16. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandress ED Jr. Pattern and distribution of thrombi in acute venous thrombosis. *Arch Surg* 1992; **127**: 305–309.
17. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; **107**(Suppl): I-22–I-30.
18. Hill SL, Holtzman GI, Martin D, Evans P, Toler W, Goad K. The origin of lower extremity deep vein thrombi in acute venous thrombosis. *Am J Surg* 1997; **173**: 485–490.
19. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; **94**: 439–444.
20. Ferris EJ. Peripheral deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism: Correlative diagnostic evaluation. *Int Angiol* 1983; **2**: 85–98.
21. Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB, Messersmith RN, Denny DF, Lee CH. Occult pulmonary embolism: A common occurrence in deep vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 1987; **148**: 263–266.
22. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, van Roven EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; **95**: 498–502.
23. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism: A systematic study. *Chest* 1992; **102**: 677–681.
24. Zieler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; **109**(Suppl): I-9–I-14.
25. Sakuma M, Okada O, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Yamada N, et al. Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: Multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Intern Med* 2003; **42**: 470–476.
26. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2007; **298**: 2743–2753.
27. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Patient survey 1996. Tokyo, 1998.
28. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Patient survey 2005. Tokyo, 2007.
29. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 1996. Tokyo, 2008.
30. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2006. Tokyo, 2008.

その他