

産婦人科領域における手術後の静脈血栓症リスクと 予防的ヘパリン療法

松本 直樹 福田 貴則 鈴木啓太郎
 田部 宏 森 裕紀子 西井 寛
 渡辺 明彦 落合 和彦 田中 忠夫*

Risk Factors for Venous Thromboembolism and Administration of Prophylactic Heparin in Patients Who Have Undergone Obstetric or gynecologic Operations

Naoki MATSUMOTO, Takanori FUKUDA, Keitaro SUZUKI, Hiroshi TANABE, Yukiko MORI,
 Hiroshi NISHII, Akihiko WATANABE, Kazuhiko OCHIAI, Tadao TANAKA*

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University Aoto Hospital, Tokyo
*Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine, Tokyo**

概 要

近年、術後の深部静脈血栓症は、常に起こりえる疾患であるという認識が広まりつつある。そして、それに起因する肺塞栓症は致命的疾患であるため、手術に際しては、それらに対する医療者側の注意、患者へのインフォームド・コンセント、予防的措置などが必要と考えられる。しかし、今までガイドラインなど明確な管理、対応の指針がなかったのが現状である。今回我々は、実際に、術後の静脈血栓症について患者への説明を行い、予防的ヘパリン投与およびその他の予防措置を施行した。予防的ヘパリン投与に際しては、考案した静脈血栓症リスクスコアを用いてハイリスク群を選別したうえで持続点滴静注にて施行した。ヘパリン使用群、非使用群それぞれにおいて、術前、術後1日目、術後3または4日目の血液検査所見(ヘモグロビン値(Hb)、血小板値(Plt)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、トロンピン・アンチトロンピン複合体値(TAT)、D-ダイマー値(DD))を測定した。術後ヘパリン投与が血液検査所見に与える影響を検討する目的にて、ヘパリン投与群と非投与群の間の血液検査結果について比較検定した。TAT、DDの高値が血液凝固線溶系亢進状態を反映するものとする、持続点滴静注による1日1万~1万5千単位のヘパリン投与にて、TAT、DDの術後の上昇が抑制されており、かつHb、Plt、APTTの有意な変化をもたらさず、静脈血栓症の予防としての実用性、有用性が示唆された。また、各リスクファクターや静脈血栓症リスクスコアと術前のTAT、DDとの間に一部有意な相関を認める部分もあり、血栓症のリスクを推し量る一つの目安として临床上十分参考となるものと考えられた。

Key words : Deep Vein Thromboembolism, Prophylaxis, Heparin, Obstetric or Gynecologic Operation

表1 対象疾患と術式

疾患	例数	術式	例数
子宮筋腫	29	筋腫核出	14
子宮腺筋症	5	腹式子宮全摘, + 附属器摘出	35
卵巣嚢腫	17	(うち, 骨盤リンパ節郭清含む)	(10)
子宮脱	9	附属器摘出, 卵巣嚢腫摘出	15
子宮外妊娠	5	腔式子宮全摘, 子宮脱手術	10
骨盤内感染	1	子宮外妊娠手術	5
子宮体癌	12	骨盤内感染ドレナージ	1
子宮頸癌	6	準広汎子宮全摘	12
卵巣癌	11	広汎子宮全摘	2
子宮肉腫	1	非定型的悪性腫瘍摘出術	2
妊娠(帝王切開)	21	帝王切開術	21
計	117	計	117

対 象

2002年3月~6月までの4か月間に当科にて施行した手術症例156例のうち, 117例(表1)を対象とした。年齢は12~85歳(中央値39歳)であった。除外した症例の内訳は, 小手術症例36例(子宮頸部円錐切除, 腔式筋腫捻断, 卵巣嚢腫内容吸引, 頸管縫縮など)および術直後の血液凝固系が大幅に異常である症例3例(経腔分娩後子宮破裂, 帝王切開後子宮破裂, HELLP症候群(すべて他院からの救急母体搬送例))であった。

方 法

対象症例に対し, 主病状, 術式, 手術による合併症についてのインフォームドコンセントとともに, 術後静脈血栓症について, 病態, 発生の可能性, 発生した場合の予後, 予防法および予防法(特にヘパリン)による出血傾向に伴うリスクについて説明した。全例に対し, ヘパリン投与を除く予防的措置として, 周術の適切な補液, 手術室入室から離床まで下肢弾性ストッキングの使用, 術後早期離床を試みた。具体的には, 術前の絶飲食に起因する脱水を予防するため術前から十分に補液を行い, 術後は, 一時的な乏尿に注意して1日尿量にして1,500ml以上となるように主に乳酸(酢酸)リンゲル液を用い補液を行った。弾性ストッキングは, 医療用弾性ストッキングを事前にサイ

ズ計測したうえで患者ごとに用意し, 手術当日, それを履いた後に入室させた。術後離床は, 可能ならば手術翌日に促し, 術式上必要なければ尿道カテーテルも抜去するようにした。翌日の離床が不可であった場合は, 床上にての下肢の屈伸運動など試みた。

次に, 静脈血栓症予防としてのヘパリン投与に関してであるが, まず術後の静脈血栓症のリスクの程度について, 考案した術後血栓症リスクスコア(表2, これについての説明は後述)を用い検討し, ハイリスク群を選別したのち, 全身状態, 術中の所見, 手術終了後の止血の状態などを考慮した上で, 予防的ヘパリン投与が適切であると考えた15例(表3)に対し, 術後ヘパリン(1日1万~1万5千単位×3日間)を持続点滴静注にて使用した。具体的には, ヘパリンナトリウム(ノボ・ヘパリン®)1万~1万5千単位を, 5%ブドウ糖液500mlに溶解し, 輸液ポンプを用いて20ml/hourの速度にて持続点滴静注を施行した。

表2の血栓症リスクスコアは, 文献をもとに¹⁻¹⁰⁾, 臨床の現場において簡便で実用的となるように作成した。各リスクファクターごとに点数を定め, 該当項目の合計点数を算出し, 合計5点以上となったものをヘパリン投与を検討すべきハイリスク群と設定することとした。

使用群, 非使用群それぞれにおいて, 術前, 術後1日目, 術後3または4日目の血液検査所見(ヘ

表2 静脈血栓症リスクスコア

合計で5点以上になるものを、ヘパリン投与の対象とした。

	各スコア(点)	リスクファクター
<背景, 現症>	3	血液濃縮(ヘマトクリット45以上)
	1 2	高齢(65~74歳:1点, 75歳以上:2点)
	2 3	肥満(BMI 26~30:2点, 30以上:3点)
<主疾患>	3	長期臥床(1週間以上), 歩行障害を伴う麻痺
	5	腹水を伴う卵巣癌, 進行癌(, 期)
	2	巨大骨盤内腫瘍(腫瘍径15~20cm:2点, 20cm以上:3点)
<血栓症>	5	静脈血栓症の既往
	5	アナムネによる血栓症の遺伝的素因, 家族歴
	5	抗リン脂質抗体症候群
	3	下肢静脈瘤
	2 5	経口避妊薬, エストロゲン製剤 (内服中:5点, 1か月以上の休薬後:2点)
<合併症>	2	自己免疫疾患
	2	糖尿病
	1	不整脈(心房細動など)
<手術>	3	碎石位手術
<妊娠に関連する項目>	2	長時間手術(手術時間3時間以上)
	3	血液濃縮(ヘマトクリット42以上)
	1	高年(35歳以上)
	2 3	肥満(BMI(分娩時)28~32:2点, 32以上:3点)
	3	妊娠中毒症
	2	多胎
	2	帝王切開

モグロビン値(Hb, 単位 g/dl), 血小板値(Plt, 単位 / μ l), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, 単位 sec), トロンビン・アンチトロンビン複合体値(TAT, 単位 μ g/l), D-ダイマー値(DD, 単位 [ng/ml])を測定した。

術後ヘパリン投与が血液検査所見に与える影響を検討する目的にて、ヘパリン投与群と非投与群の間の血液検査結果について比較検定した(表4, 図1)。術前の値を(0), 術後1日目の値を(1), 術後3または4日目の値を(2)と表現することとする。血液検査の各項目(Hb, Plt, APTT, TAT, DD)において、(1)(0)(2)(1)を算出することで各値の変化とし、それぞれのヘパリン投与群、非投与群の間の有意差について検定した。検定法はMann-WhitneyのU検定を用いた。p<0.05をもって有意差とした。

術前のTAT, DDに関して、いくつかの病態の群に分類し比較検討した(表5, 図2)。婦人科疾患

と妊婦(帝王切開前)、良性疾患群と悪性疾患群、腹水中等量以上の群と腹水少量以下の群、それぞれにおいて、Mann-WhitneyのU検定を用い比較した。疾患別比較として筋腫、卵巣嚢腫、子宮体癌、卵巣癌、子宮脱の5群について多変量解析にて比較した。BMIとTAT, DDそれぞれについて散布図を作成し相関を調べた。静脈血栓症リスクスコアの合計点数より、手術時間、手術体位、術式に関する項目を除いたスコアを、状態スコアとし、0点, 1~3点, 4点以上の各群に分類し、Kruskal-Wallisの検定を用い比較し、多変量解析も併用した。p<0.05をもって有意差とした。

結 果

1. 経時的変化について

対象となった手術症例117例のうち、実際に術後にヘパリンを投与した群は15例(表3)で、全例において術前、術後1日目、術後3または4日

表3 ヘパリン使用症例 15例

	病名	術式	年齢 (y)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	手術時間 (hr)	腫瘍径 (cm)	血栓症リスクスコアとその内訳 (点)
1	子宮筋腫	腹式単純子宮全摘	45	155	52	21.6	1.5	8	5 ピル内服中5
2	子宮筋腫	腹式単純子宮全摘	50	151	69	30.3	1.5	16	5 肥満3, 腫瘍径2
3	卵巣腫瘍	内性器全摘	45	155	70	29.1	4	8	9 肥満2, 碎石位手術3, 長時間手術2, 糖尿病2
4	子宮脱	膣式子宮全摘, 前後膣壁形成	76	152	47	20.3	1.5		5 高齢2, 碎石位手術3
5	子宮脱	膣式子宮全摘, 前後膣壁形成	69	149	58	26.1	2		6 高齢1, 肥満2, 碎石位手術3
6	子宮体癌 Ib期	準広汎子宮全摘+骨盤リンパ節郭清	69	151	60	26.3	4		9 肥満2, 碎石位手術3, 長時間手術2, 糖尿病2
7	子宮体癌 Ib期	準広汎子宮全摘+骨盤リンパ節郭清	72	159	69	27.3	3		8 高齢1, 肥満2, 碎石位手術3, 長時間手術2
8	子宮体癌 Ic期	準広汎子宮全摘+骨盤リンパ節郭清	47	159	79	31.2	3.5		5 肥満3, 長時間手術2
9	卵巣癌 Ic期	両側付属器摘出, リンパ節郭清	55	153	70	29.9	3	20	15 肥満2, 腹水5, 腫瘍径3, 碎石位手術3, 長時間手術2
10	卵巣癌 Ic期	両側付属器摘出	69	153	55	23.5	2	20	11 腹水を伴う卵巣癌5, 碎石位手術3, 腫瘍径3
11	卵巣癌 Ic期	腹式単純子宮全摘+両側付属器摘出	41	162	70	26.7	2		6 碎石位手術3, 下肢静脈瘤3
12	再発卵巣癌	腫瘍摘出	47	157	70	28.4	3.5	5	12 肥満2, 進行癌5, 碎石位手術3, 長時間手術2
13	再発卵巣癌	腫瘍摘出	48	148	56	25.6	1.5	3	5 進行癌5
14	妊娠 37週	帝王切開	36	150	71	31.6	1		7 高年1, 肥満2, 糖尿病2, 帝王切開2
15	妊娠 37週	帝王切開	37	143	70	34.2	1.5		6 高年1, 肥満3, 帝王切開2

目の血液検査結果(Hb, Plt, APTT, TAT, DD)を得た。また、ヘパリンを投与しなかった102例のうち、93例において術前、術後1日目、術後3または4日目の血液検査結果(Hb, Plt, APTT)を得た。さらにその93例のうち27例においてTAT, DDの検査結果を得た。検査結果の完全にそろわなかった9例を除き、合計108例において検討可能な一連の経時的な血液検査結果を得た。

周術の血液検査所見(Hb, Plt, APTT, TAT, DD)の変化について、ヘパリン投与群15例と非投与群93例(TAT, DDについては27例)にお

いて、Mann-WhitneyのU検定を用い検定した(表4, 図1)。

Hb, Plt, APTTの変化において両群の間に有意差はなかった。

TAT, DDは、両群とも術後1日目の値の上昇が認められるが、ヘパリン投与群は非投与群に比較し、値の上昇が抑制されていることが認められた(TAT(1)(0)においては $p=0.0133$ で有意差あり。DD(1)(0)においては $p=0.056$ で有意差なし。).

2. 術前のTAT, DDと疾患, 状態との関連につ

表4 ヘパリン投与群・非投与群における血液検査所見の変化率の比較

項目		変化率の平均値		P 値
		ヘパリン投与群	非投与群	
Hb	(1)(0)	0.862	0.913	0.0833
	(2)(1)	1.009	1.008	0.9015
Plt	(1)(0)	0.896	0.789	0.0785
	(2)(1)	1.062	1.134	0.1078
APTT	(1)(0)	0.896	0.789	0.0785
	(2)(1)	1.062	1.134	0.1078
TAT	(1)(0)	2.458	5.644	0.0133 *
	(2)(1)	0.925	0.906	0.1936
DD	(1)(0)	2.815	6.67	0.056
	(2)(1)	1.631	0.992	0.134

*有意差あり

注)術前の値を(0),術後1日目の値を(1),術後3または4日目の値を(2)とする.

血液検査の各項目(Hb,Plt,APTT,TAT,DD)において,(1)(0),(2)(1)を算出することで各値の変化とした.

それぞれのヘパリン投与群,非投与群の間の有意差について検定した(Mann-WhitneyのU検定).

いて

対象症例117例のうち,60例において,術前のTAT,DDの値を得た.この60例を,【方法】のなかで説明したように,婦人科疾患と妊婦,疾患の良性悪性,腹水量,疾患別,静脈血栓症リスクスコア,などを基準に組み分けし,TAT,DDとの相関について比較検討した(表5,図2).

婦人科疾患51例と妊婦(帝王切開前)9例を比較するとTAT,DDともに妊婦群において有意に高値を示した($p=0.0014$).良性疾患群35例と悪性疾患群16例の間には有意差を認めなかった.腹水中等量以上の群6例と腹水少量以下の群45例の間では,DDのみ有意に高値を示した($p=0.0244$).腹水中等量の区別は約200ml以上の腹水を規準とし,6例中5例が卵巣悪性腫瘍,1例が良性卵巣腫瘍であった.疾患別比較として子宮筋腫,卵巣嚢腫,子宮体癌,卵巣癌,子宮脱の5群については多変量解析にて比較したが,各群の間に有意差を認めなかった.

さらに,疾患や患者の状態自体に関連するリスクを検討する目的で,血栓症リスクスコアのスコ

アから,手術時間,手術体位,術式に関する項目を除いたスコアを,状態スコアとして算出し,0点群22例,1~3点の群21例,4点以上の群15例に組み分けし,多変量解析,Kruskal-Wallisの検定を用い比較した.TATにおいては,1~3点の群に比し4点以上の群の値が有意に高値であった($p=0.0488$).DDにおいては,0点の群および1~3点の群に比し4点以上の群の値が有意に高値であった($p=0.0196$).

Body Mass Index(BMI)とTAT,DDの関係につき散布図を作成し相関を調べたが,BMIとTATの相関係数は0.173,BMIとDDの相関係数は0.143であり,有意な相関は認めなかった(図3).

3. 血栓症の発生とヘパリンの副作用

今回調査期間において,深部静脈血栓症(DVT: Deep Vein Thromboembolism)および肺塞栓症(PTE: Pulmonary Thromboembolism)の発症や疑いは認めなかった.ヘパリン投与を行った15例において術後出血や明らかな出血傾向は認めなかった.

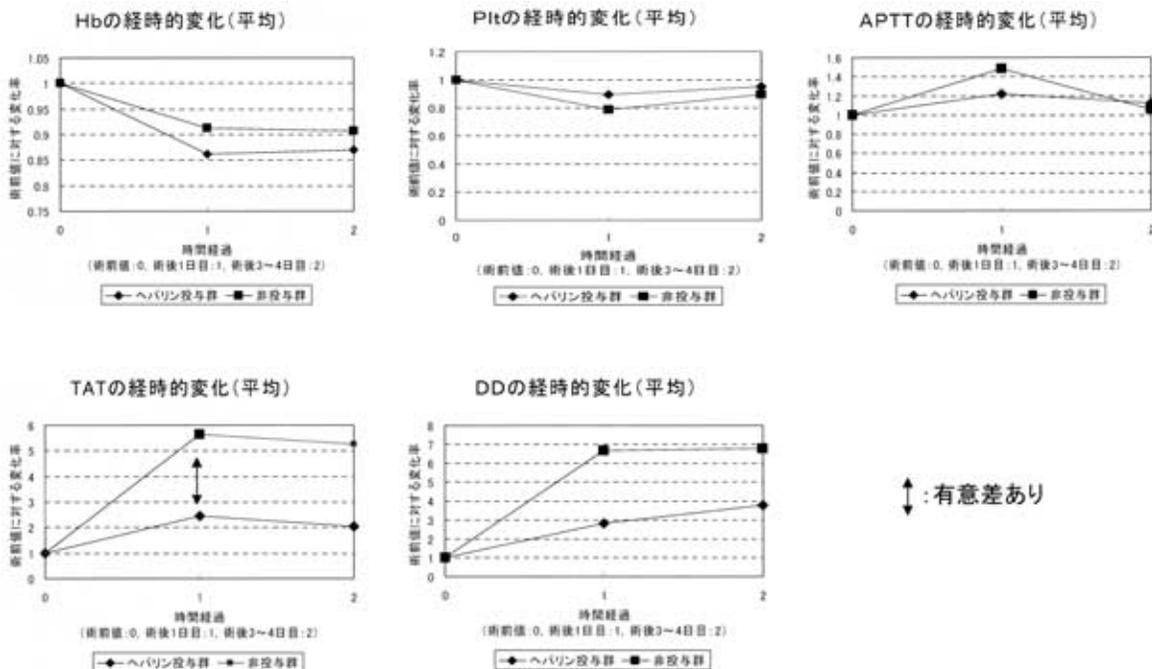


図1 ヘパリン投与群・非投与群における血液検査所見の変化率の比較

表5 疾患・状態とTAT・DDとの関連

	組み分け	n	TAT 平均値 (μ g/l)	P 値	DD 平均値 (ng/ml)	P 値
a.	婦人科疾患群	51	10.67	0.0014*	1.472	0.0005*
	妊婦群	9	17.6			
b.	良性疾患群	35	10	0.3748	1.229	0.876
	悪性疾患群	16	11.55			
c.	腹水中等量以上の群	6	13.55	0.0928	1.113	0.0244*
	腹水少量以下の群	45	10.29			
d.	子宮筋腫群	17	13.659	0.0488*	1.277	
	卵巣嚢腫群	13	8.085			
	子宮脱群	5	3.16			
	子宮体癌群	7	13.843			
	卵巣癌群	7	8.085			
e.	状態スコア 0点	24	12.92	0.0037*	1.08	0.001*
	状態スコア 1~3点	21	5.97			
	状態スコア 4点以上	15	15.48			

*有意差あり

注) この表は、術前のTAT・DDを得られた全60例における比較結果。

a. はその全60例において比較 (Mann-Whitney のU検定)。

b. c. は婦人科疾患群51例において比較 (Mann-Whitney のU検定)。

d. は婦人科疾患群51例から、その他の2疾患を除く計49例において比較 (多変量解析)。

e. は全60例において比較 (Kruskal-Wallisの検定および多変量解析)。

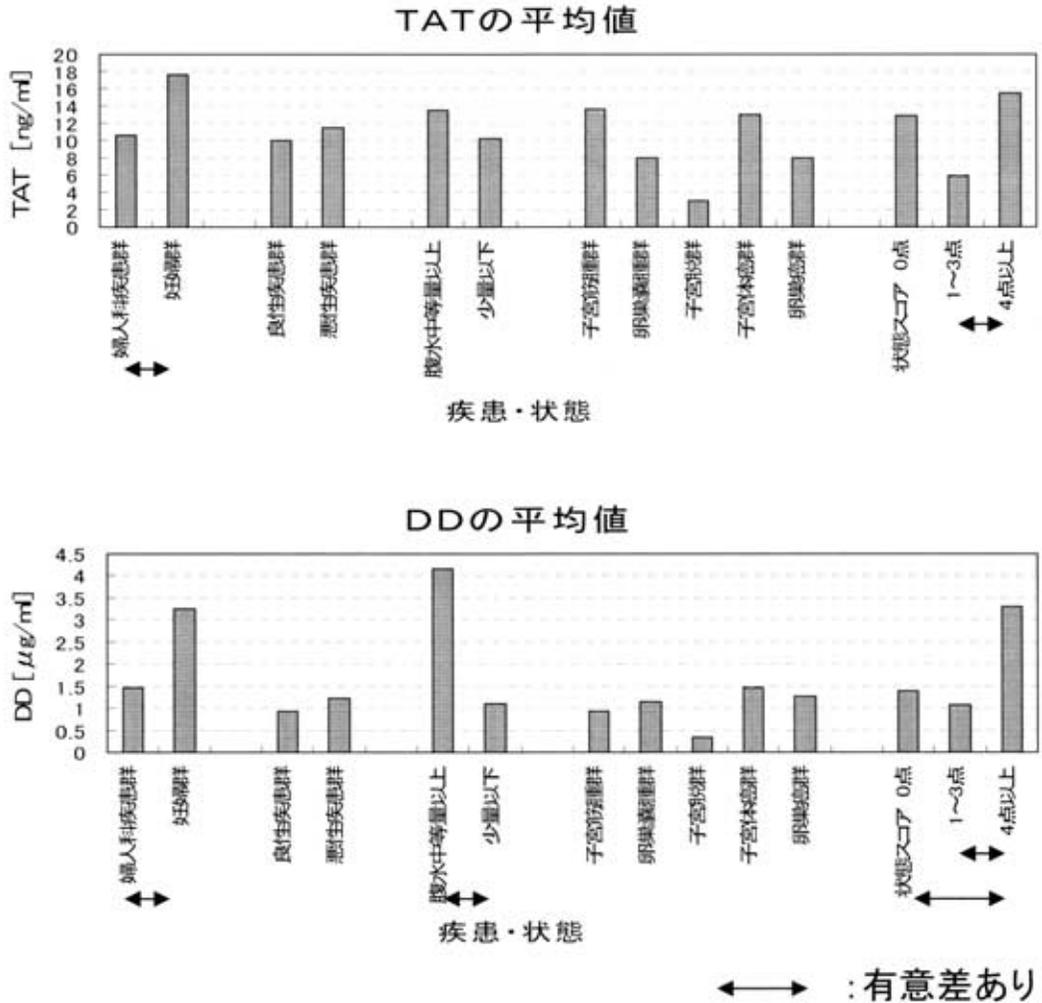


図2 疾患・状態とTAT/DDとの関連

考 察

静脈血栓症の誘因は、Virchowの3徴として知られるように、①血流の停滞 ②静脈壁の損傷 ③血液凝固能の亢進 と考えられている。臨床的にとらえた場合、具体的には、①は脱水、安静、下肢浮腫、碎石位手術など、②は手術侵襲、糖尿病など、③は手術侵襲、妊娠、悪性腫瘍、感染、先天性凝固異常症(プロテインC,Sなどの異常)、抗リン脂質抗体症候群、薬剤性凝固能亢進などとなる。临床上、よく遭遇する患者の状態特に注

意しなければいけない状況として、進行癌および癌性腹水を伴う卵巣癌や、切迫早産+長期臥床+帝王切開といった状況などがあり、静脈血栓症のハイリスクと考えなくてはいけない。また、プロテインC,Sなどの異常をとともなう先天性凝固異常症や抗リン脂質抗体症候群なども特にハイリスクであり、スクリーニング検査などが望まれる因子ではある。しかし手術を控えた患者全例にそのスクリーニングすることは、少なくとも現時点ではcost-effectivenessを考慮すると有用性は低いと考える。ただし、それらに関連するような合併

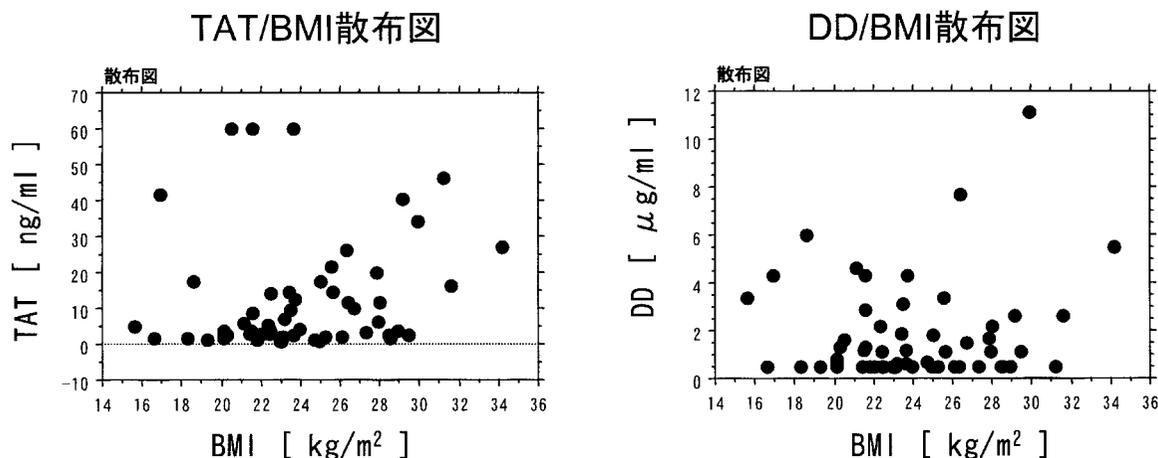


図3 TAT/DDとBMIとの関連

疾患がすでに判明している場合や、問診により既往歴、家族歴などからそれらを疑う場合には、精査を行うか、ハイリスクとしての管理が必要と考える。

凝固能亢進状態を反映する血液検査項目としては、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)、D-ダイマー (DD) などがあげられる^{11,12)}。TATは主たる凝固因子であるトロンビンの活性を反映し、高値であれば凝固能が亢進していることを示唆する。一方DDは、フィブリンの分解産物であり、フィブリン量を反映し血栓の存在を示唆し、またその高値は深部静脈血栓症の存在やリスクと関連があるといわれている¹³⁾。今回、これらの項目について測定したところ、表5、図2に示すように、臨床的な静脈血栓症のリスクファクターと各測定値の相関する傾向がみられた。

次に、静脈血栓症の予防について述べる。予防法として、非侵襲的な方法と、薬剤投与に大別される。前者として、血液濃縮を起こさないための十分な補液、下肢のうっ血を起こさないための床上での下肢の運動や早期離床、弾性包帯・弾性ストッキング・間欠的空気加圧式下肢パンツの使用などが挙げられる。これらは非侵襲的であるので、現在当院においては、子宮頸部円錐切除などの小手術を除いた全例に施行している。後者に用いる薬品としては、今回我々が使用したヘパリンのほ

か、より出血の副作用の少ないとされる低分子ヘパリンやダナパロイドナトリウム (選択的 Xa 因子阻害剤) なども検討されている。ヘパリンの投与法は、皮下注射と静脈内注射が行われる。ヘパリンの半減期は静脈内注射で1時間、皮下注射で3時間ほどとされており、皮下注射の場合には、8~12時間毎の投与、静脈内注射の場合には持続的投与が必要となる。今回は、当院において投薬管理上、より簡便で確実に考えたため持続点滴静注にて使用した。

今回調査期間においてヘパリン使用上の問題は認めなかった。しかし静脈血栓の予防のための術後ヘパリン投与に関しては、予防的効果はあるとされているものの¹⁴⁾、主に出血の副作用があり、実際に術直後の患者に投与することは、やや抵抗があると思われる。止血した状態からの出血は稀かもしれないが、微少でも止血が完全でない血管があった場合、ヘパリンにより同部位の止血が遅延または増悪し、術後出血による対応を迫られることもありうると考えられる。また麻酔上の問題としては、硬膜外麻酔、脊髄麻酔後の脊髄硬膜外血腫の一因となりえるので、このような麻酔後にヘパリンを投与する判断は慎重にしなければならない。今回特にハイリスクと考えた2例において脊髄麻酔による帝王切開後、ヘパリン投与を行っている。他の13例は全身麻酔のみで手術を行っ

た．今回の調査期間のあとになるが，現在は当院麻酔科との協議の結果，硬膜外麻酔および脊髄麻酔施行時の血栓予防としてのヘパリン投与は原則行わない，という取り決めとした．仮に，すでに下肢静脈血栓などの存在が診断されている症例などで，絶対的に術後のヘパリン投与が必要な場合などには，帝王切開であっても全身麻酔のみで対応するなどの方法を検討することとした．

予防的ヘパリン投与と血液検査所見との関連についてであるが，経時的变化率において，表4，図1のようにTAT値ではヘパリン使用群で有意に上昇が抑制され($p=0.0133$)，ヘパリン療法の予防的効果の可能性を示唆した．それ以外の検査項目においては有意な変化は見られなかったため，明らかな検査上の副作用は指摘できなかった．

また前述のリスクスコアや疾患などと，術前のTAT値，DD値の関連については，高リスクスコア群(TAT: $p=0.0488$ ，DD: $p=0.0196$)，中等量以上の腹水伴う卵巣癌および卵巣腫瘍群(DD: $p=0.0244$)，妊娠群(TAT: $p=0.0014$ ，DD: $p=0.0005$)で有意に高値となっていた．各リスクファクターや静脈血栓症リスクスコアとTAT，DDとの間に一部有意な相関を認める部分もあるが，血栓症リスクスコアが真のリスクを正確に反映しているか，現段階ではもちろん不明である．しかし，数値によるカットオフが可能で解りやすく，血栓症のリスクを推し量る一つの目安として临床上十分参考となるものと考えられる．信頼できるものかどうかの検討および改善を試みていきたい．

(この論文の論旨は，第105回日本産科婦人科学会

関東連合地方部会総会で発表した．)

文 献

- 1) Nicolaidis AN, Bergqvist D, Hull R : Prevention of venous thromboembolism. *International Angiology* 1997 ; 16 : 3 38
- 2) 斎藤英彦 : 静脈血栓形成のメカニズム . 産と婦 2001 : 68 : 427 431
- 3) 家子正裕 : 抗リン脂質抗体と血栓症 . 産と婦 2001 : 68 : 432 439
- 4) 中村真潮, 中野 昶 : 深部静脈血栓症, 肺塞栓症の診断と治療 . 産と婦 2001 : 68 : 441 452
- 5) 広田 泰, 中林正雄 : 産科領域での静脈血栓, 肺塞栓症発症機序 . 産と婦 2001 : 68 : 454 458
- 6) 竹田 省 : 産科領域での静脈血栓症, 肺塞栓症の実態 . 産と婦 2001 : 68 : 459 464
- 7) 水谷靖司, 平松祐司, 工藤尚文 : 産婦人科手術の合併症としての静脈血栓, 肺塞栓症発症機序 . 産と婦 2001 : 68 : 473 479
- 8) 坂本公彦, 滝澤 憲 : 婦人科手術と深部静脈血栓症 . 産と婦 2001 : 68 : 481 485
- 9) 古堅善亮 : 婦人科手術における静脈血栓の予防 . 産と婦 2001 : 68 : 486 490
- 10) 綾部琢哉, 森 宏之 : ビルやエストロゲン製剤による血栓症 . 産と婦 2001 : 68 : 491 496
- 11) 桜川信男 : トロンピン・アンチトロンピン III 複合体 . *日本臨床* 1995 : 53 : 48 50
- 12) 黒川一郎, 木村寿之, 近藤 光, 新木一夫 : D-ダイマー . *日本臨床* 1995 : 53 : 34 38
- 13) PS Wells, DR Anderson, M Rodger, M Forgie, C Kearon, J Dreyer, G Kovacs, M Mitchell, B Lewandowski, MJ Kovacs : Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2003 : 349 : 1227 1235
- 14) Lowe, TG Cooke, Dewar, Evans, Forbes, Mollan, M de Swiet : Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992 : 305 : 567 574