

静脈血栓症の診断と治療

—最近の話題より—

池田聡司 前村浩二

長崎大学循環器内科

key words : 肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症, 新規経口抗凝固薬, ガイドライン

要 旨

肺塞栓症や深部静脈血栓症を総称して、静脈血栓症と呼ぶが、近年、その頻度は増加してきている。特に肺塞栓症は生命に関わることもあり、静脈血栓症の診断、治療、そして予防を知っておく必要がある。本邦では、これらに関するガイドラインが2009年に改訂されたが、その後に海外のガイドラインの改訂版も発表されている。また最近、新規経口抗凝固薬が本邦でも静脈血栓症の治療薬として適応拡大された。これらは静脈血栓症の診断や治療方針に影響を与えるものと考えられる。

はじめに

深部静脈血栓症とは、四肢、特に下肢の深部静脈に生じる血栓症（深部静脈血栓症, deep vein thrombosis; DVT）と、それが主に塞栓源となり生じる肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism; PE）を総称して、静脈血栓症（venous thromboembolism; VTE）と呼ぶ。

欧米では、PEは虚血性心疾患、脳血管障害と並んで3大血管疾患と称されるように、その発症頻度は高いが、本邦では人種差などによりその頻度は低いとされてきた。しかしながら、食生活の欧米化、高齢化社会を迎え、本邦でもその頻度は増加してきている。本症の発症要因の一つとして、中心静脈カテーテル留置、

カテーテルを用いた検査あるいは手術といった医療行為に基づくものがあり、もし患者が本症により不幸な転帰をとる場合、医療訴訟といった問題に発展する可能性もある。そのため、本邦においても、2004年に「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」が初めて発表された。その後、特に整形外科領域において、静脈血栓症の予防薬が次々と認可されてきている。このように、本症は多くの診療科に関係するが、その診断は必ずしも容易ではない。上記のような治療にさいしては、そのリスク評価を行い、患者の状態の変化（意識レベル、血圧や酸素飽和度の低下など）があれば、本症も必ず鑑別疾患に入れることが必要である。

本稿では、静脈血栓症の診断、治療に関して、最近の海外のガイドラインなどの話題も含め概説する。

1 VTEの診断

1-1 DVT

PEの塞栓源は主に骨盤より末梢側の下肢深部静脈に生じることが多い。そのため、この下肢深部静脈血栓症を見つけることは肺血栓塞栓症の予防の観点からも重要である。どのような患者に発症しやすいのか？ Nakamuraらは、本邦における静脈血栓症患者の背景因子を調べたところ、担癌、寡動、最近の手術が多かったと報告している¹⁾。またDVT患者の身体所見としては、下肢浮腫が多く、DVTの約6割の患者に認め

表1 深部静脈血栓症の可能性予測 (Wells スコア)

担癌	+1
直近3日以上の上安静, 4週間以内の大手術	+1
3 cm 以上の下腿直径差	+1
患肢の表在静脈拡張	+1
下肢全体の腫脹	+1
深部静脈触診で疼痛	+1
患肢の圧痕を伴う浮腫	+1
麻痺, 不全麻痺, 最近の下肢のギプス固定	+1
深部静脈血栓症の既往	+1
他の鑑別疾患がより疑われる場合	-2
臨床的可能性	
低い	<0
中等度	1~2
高い	3以上

られている²⁾。2012年に発表された American College of Chest Physicians (ACCP) の「Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis」のガイドライン (ACCP ガイドライン)³⁾では、このような危険因子や身体所見を含めた Wells スコア (表1) を利用し、DVT の予測度を低、中、高度に分類し、その推奨される検査法などが示されている。検査法として、特に推奨されているのは、血中 D-dimer と下肢静脈エコーである。

(1) D-dimer

D-dimer は、血液凝固のさいに形成されるフィブリンが二次線溶系にてプラスミンによって溶解された分解産物で、その臨床的意義としては、静脈血栓症の除外診断に有用である点である。D-dimer は重症感染症、

DIC や悪性腫瘍などでも増加し、必ずしも静脈血栓症を反映するわけではないが、本検査の陰性的中率は100%に近く、除外診断の検査として有用である。

(2) 下肢静脈エコー

下肢静脈エコーは、下肢の近位側 (骨盤~大腿部) での圧迫法による血栓検索が推奨されている。図1に示すように、通常、血栓症のない下肢深部静脈はエコーのプロープで圧迫することにより、静脈が変形、押しつぶされたようになるが、血栓が存在する場合には、静脈は変形しない。末梢側 (下腿) の血栓症の検索には、血管径も細くやや熟練を要する。ACCP ガイドラインでは、基本的に近位側の DVT はすぐに治療を要するが、末梢側の場合には2週間以内でのエコー検査の再検を行う方針となる (後述)。すなわち、少なくとも近位側の圧迫法によるエコーによる DVT 検索が行えれば、治療の必要性はある程度、判断できることになる。

DVT の診断におけるこれらの検査の重要性は、Wells スコアにて予測度が低い場合には、D-dimer が除外診断のために有用で、予測度が高い場合には、やはり下肢静脈エコーを用いた画像的検索が必要となってくる。

1-2 PE

PE は、VTE の予後に深く関与する病態である。本症の診断、治療に関する最近のガイドラインとしては、

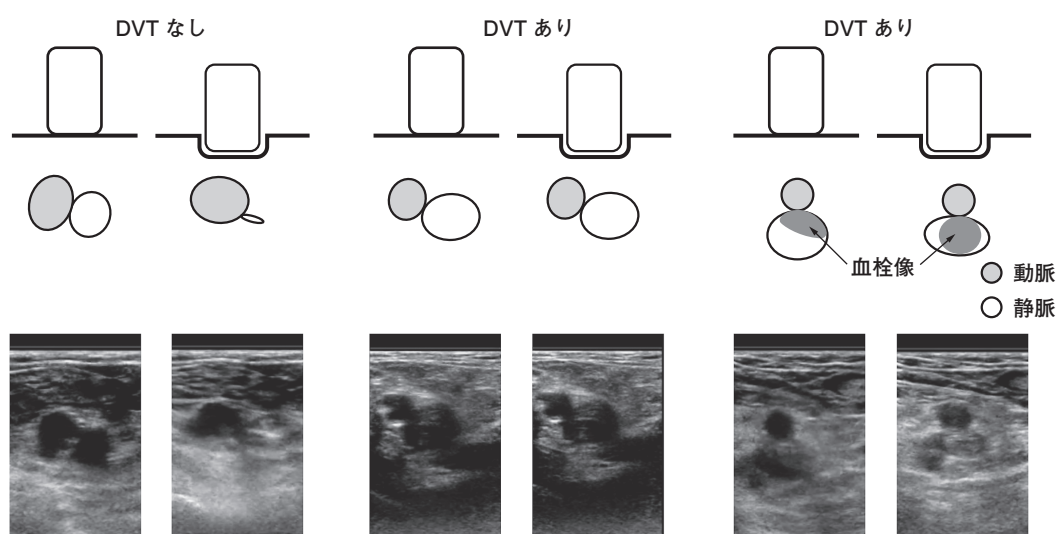


図1 下肢静脈エコー (プローブ圧迫による) ~総大腿静脈レベル~

表 2-1 肺血栓塞栓症の可能性予測 (Wells スコア)

	Original	Simplified
PE あるいは DVT の既往	1.5	1
心拍数 >100/分	1.5	1
4 週間以内の手術あるいは安静	1.5	1
DVT の臨床的徴候	3	1
PE 以外の可能性が低い	3	1
血痰	1	1
活動性の癌	1	1
臨床的可能性		
3 レベルスコア		
低い	0~1	—
中等度	2~6	—
高い	7 以上	—
2 レベルスコア		
PE unlikely	0~4	0~1
PE likely	5 以上	2 以上

PE : pulmonary embolism, DVT : deep vein thrombosis

表 2-2 肺血栓塞栓症の可能性予測 (改訂ジュネーブ・スコア)

	Original	Simplified
66 歳以上	1	1
PE あるいは DVT の既往	3	1
1 カ月以内の手術, 骨折	2	1
活動性の癌	2	1
一側の下肢痛	3	1
血痰	2	1
心拍数 75~94 bpm	3	1
95 bpm 以上	5	2
下肢深部静脈拍動を伴う痛みと浮腫	4	1
臨床的可能性		
3 レベルスコア		
低い	0~3	0~1
中等度	4~10	2~4
高い	11 以上	5 以上
2 レベルスコア		
PE unlikely	0~5	0~2
PE likely	6 以上	3 以上

「2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism」(ESC/ERS ガイドライン)⁴⁾が European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) から発表されている。

PE の症状として多いのは、突然の呼吸困難と胸痛である。その他にも失神が約 20% 程度にみられる。DVT と同様に、本症の可能性を患者背景や症状 / 身体所見などをもとに臨床的に予測するには、Wells スコアや改訂ジュネーブ・スコアなどがある (表 2-1, 2-2)。これらの評価による肺血栓塞栓症の頻度は、可能性が低い群では 12~13%、中等度の群では 38~

40%、高度の群では 91~97% とされている⁵⁾。検査法として、ESC/ERS ガイドラインにて特に推奨されているのは、D-dimer, CT (pulmonary) angiography や心エコーがあげられている。

(1) CT angiography

multi-detector CT (MDCT) を用いた CT angiography は、空間、時間分解能に優れ、少なくとも肺動脈の区域枝レベルまでの描出が可能である。PIOPED II 研究では、その感度、特異度は 83%、96% であったとしている。また同研究では、Wells スコアを用いた臨床的予測と MDCT 所見を組み合わせると、Wells

スコアが低予測度であるほど、CT上、血栓像を認めない場合の陰性的中率は高くなり、逆に、高予測度であれば、CT上の血栓像がある場合の陽性的中率は高かったとしている⁴⁾。またCTにて肺尖部から下腿まで一度に撮影ができるため、肺動脈内のみならず、下肢のDVTの検出も一度に判断できる。この同時に判断できることは、診断における感度をさらに増加させることが示唆されている。

近年、2管球が搭載された dual source CTが開発され、その二つの異なる管電圧を用いた dual energy imagingがPEの診療にも応用されている。このImagingでは、Lung perfused blood volumeの測定や肺血流シンチグラフィのような画像も作成でき、PEの診断や重症度などの判定に有用とされている。

(2) 心エコー

心エコーでは、右心負荷や右心機能の変化を形態的にあるいは定量的に評価できる。三尖弁逆流の流速から求めた右房-右室間の圧較差は肺動脈収縮期圧と良い相関があり、定量的に評価できるため、臨床的によく用いられる指標である。一方、右室径や機能は、研究間の診断基準に差異があり、また陰性的中率も40~50%程度とされ、心エコー所見が陰性でもPEの除外はできない。そのため、ESC/ERSガイドラインでは、血行動態が落ち着いているPEの疑いが低い患者の診断には推奨されていない。逆に、強くPEが疑われる患者で、心エコー上の右心負荷が認められない

場合は、血行動態が不安定な原因としてのPEは除外できるとされている。その場合、心エコーでは、PE以外の心タンポナーデ、弁膜症、左心機能不全など他のショックを来す原因の検索にも有用である。

(3) 肺血流シンチグラフィ

肺血流シンチグラフィは、比較的安全でPE診断能力も高い検査法であるが、前述のCTによる診断能力には劣る。本検査の意義としては、造影剤が使用できないなどの造影CTが施行できない状況には有用である。また本邦において、本検査が緊急検査として試行できる施設は限られ、急性期の診断に用いられることは少ない。

(4) 肺動脈造影

肺動脈造影は本症の確定診断におけるゴールドスタンダードである。しかしながら、検査法の侵襲度や、稀ではあるが致死的な合併症があること、またCTの診断精度の向上により、本症の診断に用いられることが少なくなってきている。

ESC/ERSガイドラインにおけるPE診断のアルゴリズムを図2に示す。ショックを来しているような血行動態が不安定な患者では、極力、CTによる診断が推奨されている。CT検査が施行できない状況である場合には、心エコーによる右心負荷の評価が用いられる。一方、血行動態が安定している場合には、臨床的

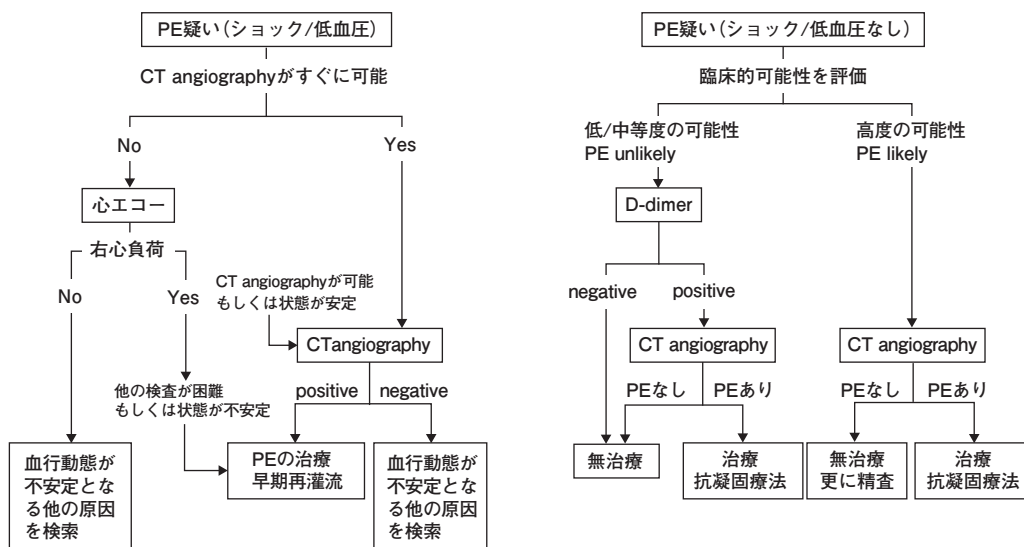


図2 急性肺血栓塞栓症の診断アルゴリズム (文献4より引用改変)

な予測を行い、低～中等度であればD-dimer測定を行い、正常であればPEは除外される。D-dimerが高値であればCTを行う。高度であれば、当初よりCT撮影を行うことが推奨されている。

2 VTEの治療

2-1 DVT

診断の項にも述べたように、下肢近位側のDVTに対しては治療がすぐに必要となる。ACCPのガイドラインでは、非経口の抗凝固薬（ヘパリン、フォンダパリヌクス（アリクストラ®））にて治療を開始すると同時に、経口薬のワルファリンを開始する。ワルファリンの効果がPT-INR>2.0（本邦では、PT-INR>1.5と考えられる）になった時点（5日間程度）で非経口の抗凝固薬は中止する。

一方、下肢末梢（下腿）のDVTに関しては、症状が強い、あるいは進展のリスクが高い場合には抗凝固療法を開始するが、そのような状態でない場合には、2週間以内に下肢静脈エコーなどの画像的検索を行い、進展がなければ経過観察となる。

2-2 PE

(1) 血行動態

PEの治療に関しては、まず体血圧が保たれている

かどうか重要な鍵となる。すなわち、受診時にすでにショックかどうかにより、上記のように診断手順も異なり、治療方針も変わってくる。ESC/ERSガイドラインでのショックの定義は、収縮期血圧が90 mmHg未満に低下、あるいは通常の収縮期血圧よりも40 mmHg以上低下し、その状態が15分以上持続する状態となっている。同ガイドラインでは、このショック状態を来している場合には高リスクとなり（本邦のガイドライン^{※1}）では、同様の定義で広範型に相当すると考えられる）、即座にヘパリンによる抗凝固療法、それに引き続き、血栓溶解療法（ウロキナーゼやtissue plasminogen activator (TPA)）を行う。血栓溶解療法が禁忌な患者に関しては、血行動態を改善するために、カテーテル・インターベンション（カテーテルによる血栓吸引、破碎など）あるいは外科的な血栓摘除術を行う。

受診時に血行動態が保たれている場合には、The pulmonary embolism severity index (PESI)、あるいはsimplified PESI (sPESI)を用いて30日後の予後予測を行う（表3-1, 3-2）。PESIにてclass I, II, sPESIにて0ポイントであれば低リスクとなり、早期退院や外来治療を考慮する。各指標がそれ以上であれば（PESI III~V, sPESI≥1）中等度のリスクとなり、さらなるリスク評価を行う。その評価としては、本症の予後に

表3-1 肺血栓塞栓症のリスク評価

PESI スコア	Original	Simplified
年齢	年数	1 (80歳以上)
性別 (男性)	10	—
担癌	30	1
慢性肺疾患	10	1
慢性心不全	10	1
心拍数≥110 bpm	20	1
収縮期血圧<100 mmHg	30	1
呼吸数>30/min	20	—
体温<36℃	20	—
精神的ストレスの変化	60	—
動脈血酸素飽和度<90%	20	1

PESI: pulmonary embolism severity index

表3-2 リスク層別化 (30日後の死亡リスク)

Original (PESI)	Simplified (sPESI)
Class I: 65以下 (0~1.6%)	0 point (1.0%)
Class II: 66~85 (1.7~3.5%)	1 point 以上 (10.9%)
Class III: 86~105 (3.2~7.1%)	
Class IV: 106~125 (4.0~11.4%)	
Class V: 126以上 (10.0~24.5%)	

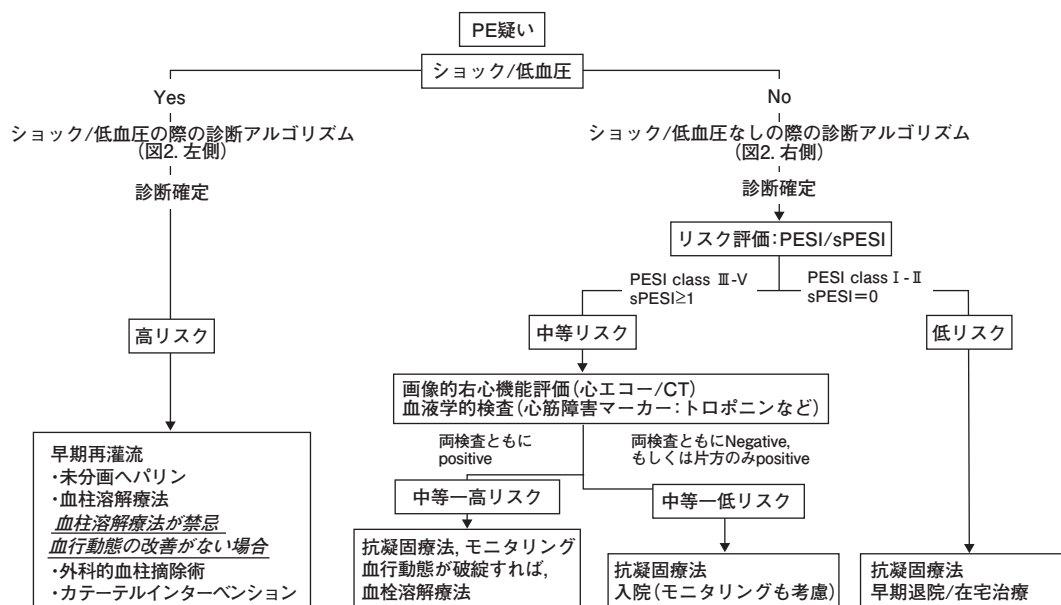


図3 急性肺血栓塞栓症の治療アルゴリズム
(文献4より引用改変)

関与する右心機能や心筋傷害の指標を用いる。すなわち、心エコーやCTによる右心機能の画像的評価や心筋傷害の指標であるトロポニンの血中濃度測定を行う。心エコーやCTによる画像評価もしくはトロポニンなどの血液検査にて、両方ともに異常であれば、中等度リスクの中でも高度となり、一方、両方の指標がいずれも正常あるいは片方のみが異常であった場合は、中等度の低リスクとなる。この分類による中等度-高リスク患者は、即座に血栓溶解療法の適応とはならないが、血行動態が破綻すれば、血栓溶解療法などの治療が必要となる。基本的に、血行動態の保たれているこれらの患者でも、抗凝固療法はまず行うべき治療である (図3)。

(2) 抗凝固療法

抗凝固療法は、非経口のヘパリンやフォンダパリヌクスに引き続いて (海外では、低分子ヘパリンがVTEの治療として適応があり使用されるが、本邦ではまだその適応がない)、経口抗凝固薬に変更していくのが通常である。

ワルファリンは以前より使用されている代表的な抗凝固薬であるが、

- ① 効果がでるまでに時間を要する
- ② 他剤や食事による影響を受ける
- ③ 定期的なモニターが必要である

などの点から、医療従事者ならびに患者にとって管理が面倒な薬剤である。

近年、新規経口抗凝固薬と呼ばれる Xa 阻害薬は、当初、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」の適応として本邦で発売されたが、2014年9月よりエドキサバン (リクシアナ®)、2015年9月よりリバーロキサバン (イグザレルト®)、12月よりアピキサバン (エリキュース®) が「静脈血栓症の治療および再発抑制」の適応が追加された (表4)。これらの新規経口抗凝固薬のVTEの治療効果は、すでに海外の大規模試験にて証明されている。エドキサバンは Hokusai-VTE trial⁵⁾、リバーロキサバンは EINSTEIN-PE/DVT trial^{6,7)}、アピキサバンは AMPLIFY trial⁸⁾ にて、基本的に各新規経口抗凝固薬は静脈血栓症の再発に関しては、ワルファリンと比較して非劣性が、出血の合併症に関してはワルファリンよりも少ないことが示されている。

これらの薬剤の投与法は大規模試験のプロトコールに準じており、本邦でも急性期からの投与法が異なっている。リバーロキサバン、アピキサバンは急性期から1剤での治療が可能とし、エドキサバンは非経口の抗凝固薬で、加療したのちに本剤の投与を行うのが基本的な方法となっている。ただ前者2剤は、急性期に通常量の約2倍量をそれぞれ3週間、1週間投与したのちに通常量への減量となる。これらの薬剤の種類や

表 4 静脈血栓症治療に適応がある経口抗凝固薬

	ワルファリン	エドキサバン	リバーロキサバン	アピキサバン
作用機序	Vitamin K 拮抗	第 Xa 因子阻害	第 Xa 因子阻害	第 Xa 因子阻害
投与方法	初期治療：非経口の抗凝固薬を併用。 1.5≤PT-INR≤2.5 を目標とし、ワルファリン量を調整	初期治療：非経口の抗凝固薬 初期治療後：30/60 mg を 1 日 1 回	初期治療（3 週間）：15 mg を 1 日 2 回 3 週目以降：15 mg を 1 日 1 回	初期治療（7 日間）：10 mg を 1 日 2 回 7 日目を以降：5 mg を 1 日 2 回
代謝	CYP2C9/1A2/3A4	CYP3A4	CYP3A4/2J2	CYP3A4
腎排泄	1% 未満	35~39%	33%	25%
投与量の 変更	PT-INR に応じて変更	30≤Ccr≤50 ml/min：30 mg に減量		30≤Ccr<50 ml/min：慎重投与
投与禁忌	高度の腎障害（透析患者）	Ccr<15 ml/min	Ccr<30 ml/min	Ccr<30 ml/min

Ccr：creatinine clearance rate

その投与方法による差異，癌患者における効果，安全性など，今後，本邦においても大規模なコホートでの検証が必要かもしれない。薬価が高額なのが難点ではあるが，使いやすさ，安全性の点では今後，ワルファリンに取って代わる薬剤となることであろう。

(3) 抗凝固療法の期間

抗凝固療法の継続期間に関しては，VTE 再発抑制のベネフィットと出血のリスクの兼ね合いに基づく。通常，誘因が明らかな（危険因子が可逆的な）VTE の場合には，抗凝固療法を 3 カ月間継続し，その後は基本的に中止の方針となる。誘因が明らかでない場合，先天的に凝固系に異常がある疾患を有する場合は少なくとも 3 カ月間は継続する。VTE 再発例や癌患者などは，さらに長期の継続が必要となるが，症例に応じて，そのベネフィットとリスクを評価して継続を考慮する。しかしながら，実臨床においては，時に抗凝固療法を継続するかしないかを判断するのが悩む場合もある。新規経口抗凝固薬による長期効果を見た研究では，プラセボと比較して，VTE 再発抑制効果はあり，安全性は変わらないという結果^{6,9)}も出ており，継続を悩む場合には新規経口抗凝固薬の投薬継続をすることも一つの手段かもしれない。

3 腎疾患と VTE

Christiansen らは，デンマークのデータではあるが，約 12.4 万人の VTE 患者と年齢，性別などを合わせた約 64.2 万人を対象としたケースコントロール研究にて，腎疾患を有する患者にて VTE 合併が多く，特にネフローゼ症候群，次に糸球体腎炎にて，オッズ比が

それぞれ 2.89, 2.03 倍と高かったと報告している¹⁰⁾。また，それ以外の腎疾患，慢性腎盂腎炎/間質性腎炎，多発性嚢胞腎，糖尿病性腎症や高血圧性腎症にても対照群に比し有意に多く，しかも，その合併は腎疾患の診断後 3 カ月以内に最も多く，その後，漸減するものの，5 年以上経過した後でも増加していたと報告している。ネフローゼ症候群は静脈血栓症を合併しやすいことは既知のことであるが，その頻度は，小児で 2.8%，成人で 26.7% とされている¹¹⁾。その機序としては，蛋白尿に伴い抗トロンビン III の尿中への喪失，低蛋白血症により肝臓での蛋白合成が増大し，フィブリノーゲンが増加することなどにより凝固能が亢進することに起因すると考えられている。そのため，血清アルブミン値が 2.0 g/dl 未満で合併のリスクが高いとされている¹¹⁾。

腎機能低下，すなわち eGFR の低下などと VTE の関連はどうであろうか？ 米国と欧州の五つのコホートから解析した報告では，eGFR 100 ml/min/1.73 m² を対照とすると，eGFR が 75, 60, 45, 30 ml/min/1.73 m² と低下するのに伴い，VTE 合併のハザード比は，1.29, 1.31, 1.82, 1.95 と増加している。一方，アルブミン/クレアチニン比も 5 mg/g を対照とすると，そのハザード比は，30 mg/g で 1.34, 300 mg/g で 1.60, 1,000 mg/g で 1.92 と増加している。しかしながら，eGFR とアルブミン/クレアチニン比は相互に関連がなく，それぞれが VTE 合併の独立した危険因子であると報告されている¹²⁾。蛋白尿以外による VTE 合併の機序としては，血管内皮障害，凝固系の第 VII, VIII 因子，von Willebrand 因子やフィブリノーゲンなどの凝固因子の増加，またプラスミノゲン

活性化抑制因子などの抗線維素溶解蛋白の増加などによると考えられている。その他に、ステロイド剤や免疫抑制剤の服用や寡動などの因子も VTE 合併に関与している。

治療に関しては、抗凝固療法が必要となるが、先述した経口の抗凝固薬は腎機能低下に伴い減量を考慮しなければならず、また透析患者においては投与禁忌となるため、注意が必要である (表 4)。

おわりに

主に最近の米国や欧州のガイドラインに基づいて、静脈血栓症の診断や治療に関して述べてきたが、人種、薬剤の適応や保険診療などの医療制度の差異があり、この診断や治療が必ずしも本邦の現在の診療にそのまま当てはめることができるとは限らない。例えば、PE の急性期治療を在宅で行うにしても、本邦では低分子ヘパリンに VTE 治療の適応がなく、また ESC/ERS ガイドラインで示されているようなリスク評価を含めた PE の重症度判断などは、本邦において、その有用性は明らかとなっていない。新規経口抗凝固薬はワルファリンと異なり、用量調整が不要のため、早期退院や在宅治療における有用な一手段となりうるが、その治療方針は医師の個々の判断にゆだねられているのが現況であると思われる。

今後、本邦においても、実臨床も鑑みた独自のガイドラインの改訂が行われることが期待される。(ちなみに、本稿作成時の本邦におけるガイドラインの最新版は 2009 年の改訂版である^{‡1)}。)

文 献

- 1) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. : Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J* 2014; 78 : 708-717.
- 2) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al. : Venous thromboembolism : deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism

alone. *Circ J* 2009; 73 : 305-309.

- 3) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. : Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl) : e419S-94S.
- 4) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. : 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35 : 3033-3069, 69a-69k.
- 5) Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. : Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1406-1415.
- 6) Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. : Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2499-2510.
- 7) Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. : Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1287-1297.
- 8) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. : Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 799-808.
- 9) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. : Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 699-708.
- 10) Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. : Kidney disease and risk of venous thromboembolism : a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014; 12 : 1449-1454.
- 11) Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE : Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 513-520.
- 12) Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Naess IA, et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism : pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012; 126 : 1964-1971.

参考 URL

- ‡1) 安藤太三, 他「循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009 年改訂版)」http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf.