Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 57, No. 9, pp.1485—1490, 2005（平成 17, 9 月）

シンポジウムに関するレヴュー

肺血栓塞栓症の予防と治療

浜松医科大学産科婦人科学教室
金 山 尚 裕

Prevention and Treatment of Pulmonary Thromboembolism in Obstetric and Gynecologic Practice

Naohiro KANAYAMA
Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University, School of Medicine, Hamamatsu

Key words : Deep vein thrombosis · Pregnancy · Gynecologic malignant tumor · Endothelial injury · Inhibitor of blood coagulation

1. はじめに

食生活をはじめとする生活習慣の西欧化や高齢化に伴い血栓症の発症要因は次第に増加しつつある．脳血管障害や虚血性心疾患といった動脈系血栓症と比較して，これまで日本では比較的まれと考えられてきた深部静脈血栓症も日常臨床において遭遇する機会が増加していると考えられる．

深部静脈血栓症(DVT)は肺血栓塞栓症(PTE)発症とともに，突然急激で致死的結果もしくは重篤な後遺症を残す点でその対応に苦慮する場合がある．厚生労働省人口動態統計によれば日本における PTE の年間死亡者数は 1988 年の 591 例から 1998 年の 1,655 例へと増加を示している．また産婦人科である当科における DVT, PTE の発症数の推移も 10 年前と比較して約 3 倍増加していることから血栓塞栓症の発生率が増加している可能性がある．ただ，過去日本においては年齢階級により補正された発症率，また大きな母集団においてバイアス，交絡因子を除去した静脈血栓症発症の各種危険因子の危険度についての産婦人科領域の疫学的検討はもちろんのこと，外科や内科といった領域における発症率の全国調査も存在せず，正確な実態は依然不明である．

オランダライデン大学の Thrombophilia study group による疫学データ[1]は先天性の因子の証明されない後天的血栓傾向における血栓症の危険度について，各危険因子におけるオッズ比を報告している．オランダでは先天性のプロテイン C 抵抗性を示すライデン型第 V 因子変異をヘテロ型として持つ割合が全人口の約 10% 程度あると考えられ，日本人とは単純に比較できない．しかしながら示された危険因子の中では分娩後の産褥期における DVT のオッズ比が一番高く約 14，妊娠期間中と経口避妊薬内服時のオッズ比がほぼ 4 と同じである．また外科手術例についても約 6 となっており，参考となる資料といえよう．

今後日本においても in vitro の基礎研究から，日本人のデータに基づいた臨床研究が改めて切実に求められる時代となりつつある．つまり，日本人における DVT, PTE の各臨床科における発症実態はどのようなものか，また，可能な限り科学的データに基づいた予防対策とはどうすべきかの 2 点を明らかにすべきである．

産婦人科領域の DVT, PTE はいくつかの点で発症の背景に関し他臨床科と異なる特徴が存在する．第一には妊娠という現象は急激な女性ホルモンの増加と産褥期における急激な消退を伴う．妊娠とともに増加したエストロゲンは各種血液凝固因子を増加することが知られており，基本的には非妊時と比較して過凝固状態を作り出していることが示唆されている[2]．分娩後に DVT が多く観察されることからホルモンの消退が関与している可能性が考えられるが詳細は不明である．また，機序については十分に解明されていないが妊娠中から産褥期にかけて後天的な活性化プロ

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

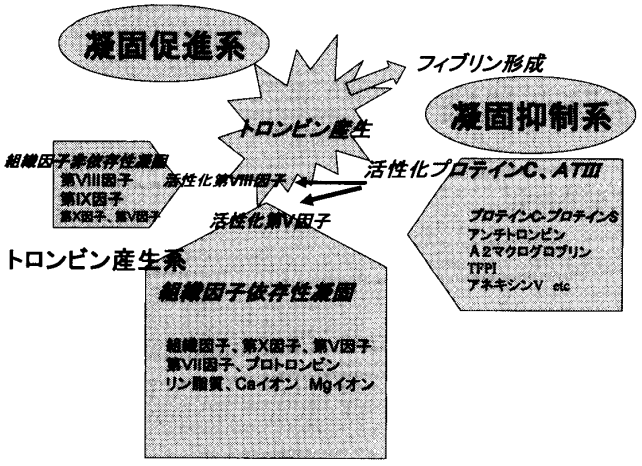

図 1 凝固抑制系

プロテインCプロテインS凝固制御系は形成された活性化プロテインCにより，組織因子依存性凝固反応系ならびに組織因子非依存性凝固反応系の中間活性化凝固因子である凝固第Ⅷ因子，凝固第X因子を不活化する系である．その結果，その下流にあるトロンビン産生を抑制することによりフィブリン血栓の形成を抑制する．ATⅢは産生されたトロンビンを中和する．

テインC抵抗性が出現していることも多く報告されている[2)3)]．DVT，PTEの発症機序としては凝固産生系の促進よりもプロテインC-プロテインSなどの凝固抑制系の低下が注目されている(図1)．

第二には妊娠子宮による血管の圧迫が静脈圧を増加させ血流の鬱滞を引き起こす．

第三には婦人科手術は基本的には骨盤部外科であり，骨盤内の深部静脈の損傷を伴う．

第四に卵巣癌のように腫瘍そのものに血栓促進物質を産生するものや，子宮体癌のようにメタボリック症候群をリスクファクターに持つ癌などがある．

第五には産科では分娩前後の母体が死亡もしくは重篤な後遺症を残すわけで，残された家族の社会的負担が非常に大きく，訴訟を含めた診療上の問題となりやすい．そのため，予防対策が望まれていたが，2004年に各種関連学会の代表で組織された肺血栓塞栓症のガイドライン作成委員会から産婦人科領域においても肺血栓塞栓症の予防ガイドラインが示された(図2)．

本稿では，特に産婦人科領域におけるDVT，PEについて上記特徴に触れながら，過去になされた報告，現在進行中の実態調査結果，ならびに予防対策案の効果的運用について言及する．

リスクレベル	婦人科手術	産科領域	予防法
低リスク	30分以内の小手術	正常分娩	早期離床および積極的な運動
中リスク	良性疾患手術 (開腹、経膣、腹腔鏡) 悪性疾患で良性疾患に準じる手術 ホルモン療法中の患者に対する手術	帝王切開術(高リスク以外)	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	骨盤内悪性腫瘍根治術 (静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある)良性疾患手術	高齢肥満妊婦の帝王切開術 (静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある)経腟分娩	間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	(静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある)悪性腫瘍根治術	(静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある)帝王切開術	(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)あるいは(低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用)

(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)や(低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用)の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。
血栓性素因:先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として、抗リン脂質抗体症候群など

図 2 産婦人科術後血栓症予防のガイドライン
IPC：間欠的空気圧迫法 GCS：段階的下肢加圧ストッキング

2. 産科領域における肺血栓塞栓症

産褥期によく下肢の発赤腫脹疼痛がみられることは古くより観察されており，授乳時期に一致することからミルク病と呼ばれたこともあったとされる．平成8年度厚生省心身障害研究での妊産婦死亡全国調査ははじめてPEの詳細な死亡例の検討を行っており，PTEはこの調査期間において妊産婦死亡の死亡原因の第3位となっている[4)]．そのなかで帝王切開分娩後の例が76.5%(17例中13例)と，典型的には帝王切開分娩を行った肥満経産婦において産褥期にPTEにより死亡する例が大半であることが報告されている．

全国主要病院に対するアンケート調査の集計ではPTEの発症数の年次推移を見ると1991年から2000年までの産科発症例は39例，死亡例は4症例であり，1997年ごろより診断される例が急増している[5)]．これら施設の総分娩数あたりの平均発症率は0.014%，総帝王切開分娩数あたりの平均発症率は0.046%となる．さらに最近3年間に限ってみると総分娩数あたりの平均発症率は0.042%，総帝王切開分娩数あたりの平均発症率は0.138%となる．対象となる施設は地域の中核的病院であるため真の発症実態はもう少し低いと考えられるが増加傾向は明らかであり，こうした背景には診断精度の向上，認識の高まりも考えられるが同施設での10年間における平均帝王切開率が16%から23%に増加していることも挙げられる．妊娠時期別の発症頻度を図3に示した[5)]．興味深いことに妊娠初期の妊娠悪阻の時期と産褥期に多いことがわかる．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

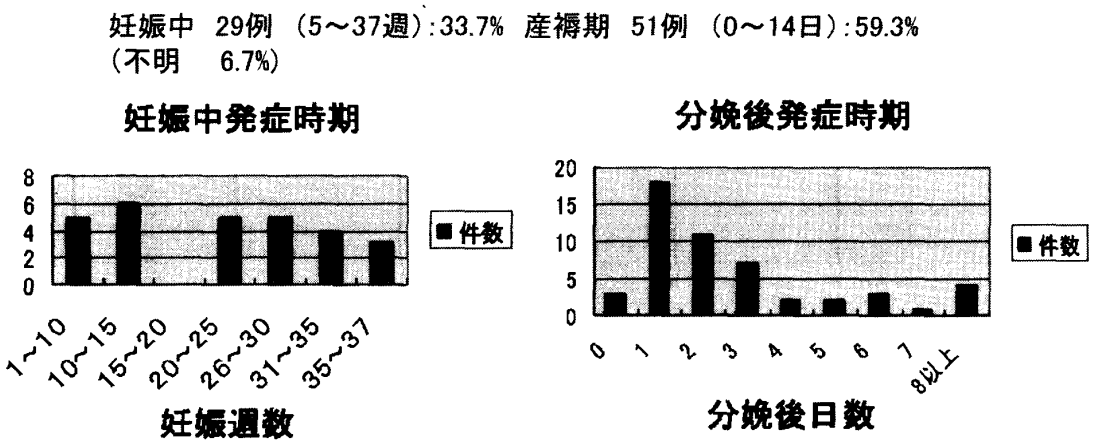

図 3　妊娠時期別深部静脈血栓，肺血栓塞栓症の発症数　参考文献[5]より抜粋

当科におけるDVT，PE例検討でもやはり帝王切開分娩後が主体であり，多くは血液凝固学的異常の明確でない症例が大半である[6]．これら症例のヘマトクリット値は発症時ほぼ正常か，もしくは低下している例もあり，妊産婦におけるDVT，PE発症の血液凝固学的指標による予測は従来の指標では困難である[7]．

ただ，我々の検討では正常妊婦でも非妊時と比較して有意にAPCに対する感受性が低下し，DVTもしくはPE合併妊産婦では発症直後ではあるがいずれもAPCに対する感受性が正常非妊婦の三分の一程度に低下している[8]．さらに感受性の急激な低下に引き続いて脳静脈洞血栓症を発症した例も経験しており[9]，妊産婦の過凝固状態に加えてAPCに対する感受性の変動が，血栓症発症の大きな背景となっている可能性がある．こうした変化も妊娠という炎症状態によるプロテインSに対するC4b結合タンパクの増加の結果，遊離型プロテインSが低下し，結果としてAPCに対する感受性が低下すると考えられ，産褥1カ月にはほぼ正常非妊婦の状態に復する．しかしながら，遊離型プロテインS活性の低下が明らかでないにもかかわらず，APCに対する感受性の低下する例もあり，その機序については明らかでない点がある．

3. 妊産婦における肺血栓塞栓症の予防

リスクファクターとして帝王切開，肥満，高齢，血栓症既往，易血栓性疾患合併妊娠などがあげられているがさらに考慮すべきリスクファクターにつき述べたい．

1）帝王切開

日本産婦人科新生児血液学会の疫学調査によると

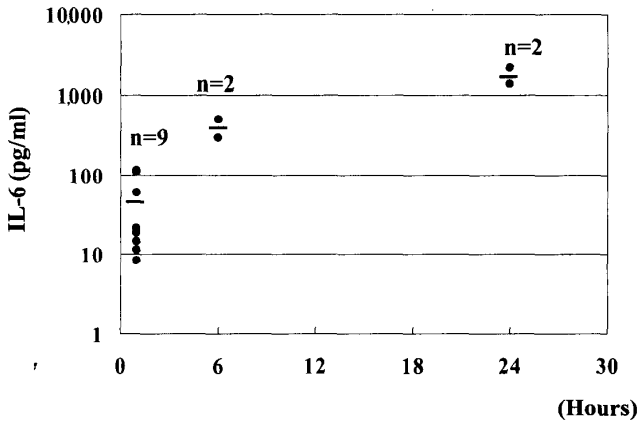

図 4　帝王切開後の腹水中インターロイキン-6の推移

最近3年間での帝王切開後のPEの発症率は約0.138%であり，その発症率から類推すると低度リスクから中等度リスクであり，間歇的下肢陽圧マッサージ(IPC)，早期離床が推奨される[5]．帝王切開はなぜ経腟分娩と比較しリスクが高まるのであろうか．帝王切開術後の腹腔の浸出液のインターロイキン-6を測定すると図4のようになった．すなわち術後2日近くインターロイキン-6が急上昇し腹腔内に炎症が発生していることが明瞭である．この炎症が血管内皮障害を惹起していることが示唆される．

2）肥満，高齢

患者においては高脂血症により血管の動脈硬化性病変が進行しており血栓症が発生しやすい環境にある．高齢妊娠でも動脈硬化性病変が進行していることがあり血栓症のリスクとなる．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

発症時期	年齢(才)	BMI	疾患名	治療法	部位	備考
94.8	70	27.5	子宮内膜がんIIIa	広汎、放射線療法	右下肢DVT	再発(リンパ節)
94.8	60	26.3	子宮内膜がんIc	動注、準広汎	右下肢DVT	MPA内服
96.9	54	25.1	子宮頸部がんIIIb	動注、放射線療法	右下肢DVT	再発(リンパ節)
96.11	44	17.6	卵巣がんIV	根治術、化療 IVCフィルター留置	両側下肢DVT、術前PE IVC血栓	
98.11	50	27.6	子宮内膜がんIb	準広汎 IVCフィルター留置	左下肢DVT、術後PE	LA陽性
99.7	68	25.6	子宮内膜がんIc	準広汎、放射線療法 化療	右下肢DVT	
99.9	74	18.2	膣がん(四重がん)	放射線療法、化療	IVC血栓	再発(リンパ節)
01.3	43	17	子宮頸部がんIIIb	動注、広汎 放射線療法	両側下肢DVT PE	再発(リンパ節)

広汎:広汎性子宮全摘出術、化療:化学療法、動注:動注化学療法
根治術:子宮全摘出術、両側付属器切除術、リンパ節郭清術、大網切除術
MPA medroxyprogesterone acetate、LA lupus anticoagulant、DVT deep vein thrombosis
PE pulmonary embolism

図5 当科の過去10年間におけるDVT, PEを発症した婦人科症例

3) 悪阻および分娩時脱水

妊娠初期の悪阻発生時期にDVT, PTEのひとつのピークがある. これらはおう吐による脱水の可能性もあり妊娠悪阻時の充分な輸液が必要と考えられる.

4) 長期臥床

切迫早産や妊娠高血圧症候群などによる長期臥床は血流の鬱滞を来たし静脈血栓症のリスク因子であることも忘れてはいけない.

5) 血栓症既往, 易血栓性疾患合併妊娠

血栓症既往, 易血栓性疾患合併妊娠は高頻度に血栓症のリスクをもつ. したがってこれらの症例では最高リスクに分類される. 特にプロテインC, プロテインS活性, ATⅢ活性の凝固抑制物質の減少は血栓発生に直接つながりやすく重要である.

4. 婦人科領域における肺血栓塞栓症

1865年Armand Trousseauが, 癌患者にDVTが繰り返し起こることをTrousseau症候群として報告しているように, 婦人科領域でも静脈血栓症の問題が起こるのは主に婦人科悪性腫瘍例においてである. Trousseau症候群の代表的例であるすい臓がんと同じ組織型である腺癌は卵巣がんや子宮体癌(子宮内膜癌)で主となる組織型であり, 組織因子の発現が高い例が多い. なお, 組織因子は血液凝固第ⅦⅡ因子の受容体であり, 陰性荷電リン脂質を伴い凝固開始の基点となる重要なたんぱく質である. 最近は報告例が減少したが不妊治療時の排卵誘発法により血栓症が引き起こされる例, また子宮体部癌治療における大量のmedroxyprogesterone acetate (MPA) 投与と血栓症の関連性の指摘などがある. また, 経口避妊薬[10]によるDVT, PTE発症例もあるが手術療法に関連しないことから本稿では割愛する.

5. 婦人科疾患と肺血栓塞栓症

近年, 婦人科領域において卵巣がん, 子宮体癌例で根治性を高める目的で拡大手術を選択することが多い. 麻酔の進歩や術後管理の進歩により高齢者の外科的治療も多く行われるようになり, 高齢者手術例の増加によってDVT, PTEの発症が増加している可能性がある. また, 当科の過去10年間におけるDVT, PTEを発症した婦人科症例(図5)をみてみると原疾患はすべて悪性腫瘍であり, 8例中4例(50%)が子宮体癌である. またリンパ節への再発転移例も4例(50%)に認められた. このように婦人科疾患では悪性腫瘍にDVT, PTE伴う可能性が高い. 日本産婦人科新生児血液学会によるアンケート調査の集計もPTEについて同様な傾向を示している. さらに, 1991年から2000年までの同アンケートでの婦人科症例におけるPEは88例, 死亡例は10症例である. これら施設の婦人科手術例での総手術数あたりの発症率は0.07%, 骨盤部婦人科悪性腫瘍例での総手術数あたりの発症率は0.33%である. さらに最近3年間に限ってみると悪性腫瘍例での発症率は1.0%となる[5]. 産科領域での結果と同じように対象となる施設は地域の中核的病院であるため真の発症実態はもう少し低いと考えられるが増加傾向は明らかである. こうした背景には同様に診断精度の向上, 認識の高まりも考えられるが, 婦人科癌全体における子宮体癌, 卵巣癌の占める割合が上昇していることに加え, 高齢化に伴うがん発症率の上昇ならびに患者高齢化が10年前と比較してDVT, PE発症率を押し上げていると考えられる.

6. 婦人科手術患者における肺血栓塞栓症の予防

婦人科手術におけるリスクファクター

妊産婦のリスクファクター高齢, 肥満, 長期臥床, 脱水, 血栓症既往, 易血栓性疾患合併は婦人科手術症例でも当てはまる. それに加えて婦人科手術では下記のリスクファクターが挙げられる.

1) 悪性腫瘍

日本産婦人科新生児血液学会によるアンケート調査の集計結果からは骨盤部婦人科悪性腫瘍手術後のPTEの発症率は約1.0%であり, ガイドラインに当てはめると高リスクの範囲と考えられる. さらにリスクが加わると最高リスクとなる[5]. その対策は高リスクではヘパリンによる予防的抗凝固療法あるいは間歇的下肢陽圧マッサージが推奨される. 最高リスクでは

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

両者の併用が必要である．最近DVT，PTEの特にリスクの高い癌として子宮体癌と卵巣癌が注目されている．子宮体癌はリスクファクター自体がメタボリックシンドロームであり血栓症のリスクの高い癌といえる．現在子宮体癌が増加しており今後それらの癌の管理においてDVT，PTEの予防対策は大変重要な問題となるであろう．また卵巣癌のなかには癌細胞自身から凝固促進物資を産生するものもあり，術前からの予防対策が必要なものもある．また近年傍大動脈リンパ節郭清が子宮体癌，卵巣癌で行われるようになり大動脈上の交感神経が障害され支配領域の血管壁の収縮，拡張といった調節機構が破綻し血管内皮障害がおこりやすい環境になっているのかもしれない．この方面の検討も今後必要であろう．また骨盤の血管を強く圧迫するような巨大腫瘍も血栓症のリスクがたかい．また悪性腫瘍ではないが巨大子宮筋腫はDVT, PTEが発生しやすい良性腫瘍である[5]．

2）大量出血

大量出血では血管内脱水となり血流が滞り血栓が発生しやすい．

3）手術時間

手術時間が長ければ長いほど血液の鬱滞，血管内皮障害，血液凝固抑制物質が減少し血栓が発生しやすくなる．

4）非愛護的操作

術中不用意に血管を接子で把持したりテープでつり上げたり，無用の圧迫は血管内皮障害の原因となるので血管も臓器と考えなるべく愛護的に扱う．

婦人科手術における肺血栓塞栓症の予防対策としては一般的な骨盤部手術時の対策に準じて対応している． 術中より間欠的な下肢陽圧マッサージを行い，疼痛対策を取りながら早期離床を促している．

ガイドラインの運用は上記リスクファクターの有無を考慮し症例ごとに個別に対応していくのが望ましいであろう．

7. 抗凝固療法の実際

産科領域

高リスク，最高リスクに対して行う抗凝固療法としては低容量未分画ヘパリンの投与が基本となる．投与量としては1日5,000単位のヘパリンを8時間もしくは12時間毎に皮下注射する．抗凝固因子低下症異常症合併例は最高リスクに属するが，この管理方法としては，因子補充を行いながらのヘパリンによる抗凝固療法を行う．ただし，アンチトロンビン異常症では未分画ヘパリンは半減期が短いことから同時投与したアンチトロンビンの血中濃度の低下を早める可能性があり，低分子ヘパリンなどの投与が考慮される．また抗リン脂質抗体症候群(APS)合併例，とりわけSLEをはじめとする続発性APSでは副腎皮質ステロイド剤などの原疾患の治療と抗凝固療法が中心となる．一般に抗凝固因子低下症では静脈血栓症が主体となるが，APSでは動静脈血栓症が起こり得るため低用量アスピリン療法(81mg/day)といった抗血小板療法を産褥期も併用する．

妊娠産褥における予防的抗凝固療法は以下のような原則で我々は行っている．先天的易血栓傾向，後天的易血栓傾向，深部静脈血栓症の既往のあるでは妊娠と判明した時点から抗凝固療法を行い，産褥期には予防的抗凝固療法を行う．ワルファリンは妊娠4週以降直ちにヘパリン投与に切り替える．

先天的血栓傾向のない例では，帝王切開分娩，高度肥満，長期臥床，脱水などのリスクファクターに加えプロテインC抵抗性や，AT Ⅲ，プロテインSなどの凝固抑制系物質の減少があれば産褥期予防的抗凝固療法を考慮している[11)12)]．妊娠中の抗凝固療法は胎盤通過性のないヘパリンを投与するが，ヘパリン投与時はPTやaPTTなどの凝固系の測定のみならず，産褥にかけての長期投与に伴う顆粒球減少や血小板減少に注意すべきである．筋肉内血腫形成を避けるため皮下注もしくは持続的静脈投与を行う．

すでにDVTを発症している例で，分娩後のPTEに対する予防として持続的ヘパリン投与が基本である．術直後からのヘパリン療法を開始するが，帝王切開時十分な止血操作を行うことと術後の創部血腫形成がないことを超音波断層法により確認する．一時的下大静脈フィルター装着例では，分娩終了後，抗凝固療法をヘパリンからワルファリンに変更し抜去するが，抜去時肺塞栓症を起こすことがありフィルター内に血栓がある場合にはウロキナーゼ（24万単位）を同時投与する．抜去後は肺血流シンチグラフィーを行い肺塞栓のないことを確認している．なお，下大静脈フィルターについては， 抗凝固療法に抵抗性を示す再発例，もしくは遊離血栓となる可能性の高い像がMRI上末梢側に存在する例に対し分娩予定前に留置を検討する．しかし下大静脈フィルターは2次的血栓や感染を誘発することがあり，その適応は慎重である必要があ

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

る．分娩後の長期抗凝固療法の負担を考え先天的易血栓傾向を示す例でも再発性でない限り，永久下大静脈フィルターは選択していない．ワルファリンの投与についてはトロンボテスト(TT)では9から16%を目標とするが，国際的に標準化されたPT-INR（international normalized ratio）においては2.0から3.0を目標に投与している．ワルファリン投与時も授乳は許可する．

婦人科領域

高リスク，最高リスクに用いる予防的抗凝固療法としては未分画ヘパリンの投与が基本となる．予防的投与量としては低容量未分画ヘパリン5,000単位を8から12時間毎に皮下注するのが標準的である．卵巣癌，子宮体癌などの血栓症リスクの高い疾患では術前から血栓症が存在することもあり術前の画像診断，D-dimerなどの血液検査が肝要である．また術前に血栓症を認めなくても術中からのヘパリン投与が望ましい．悪性腫瘍の術後患者は術後1週間程度まで発生しうるので数日ヘパリンの投与が必要である．

8. まとめ

最近の全国調査で産婦人科領域のDVT，PTEは増加していることが明らかになっている．静脈血栓症の発症率は低いとする従来の印象も診断技術の進歩並びに生活習慣の変化とともに変わりつつある．PTE予防のガイドラインが示されたが，これらを上手に運用するためには血栓症のリスク評価を正しく行い，症例ごとに個別に対応していくことが必要であろう．

文　献

1. *Rosendaal FR*. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999 ; 82 : 610—619
2. *Cumming AM, Tait RC, Fildes S, Yoong A, Keeny S, Hay CRM*. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. Br J Haematol 1995 ; 90 : 725—727
3. *Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD*. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997177 : 162—169
4. **石川睦男**．妊産婦死亡と肺血栓塞栓症．妊産婦死亡に関する研究．平成8年度厚生省心身障害研究報告書 pp123—128
5. **小林隆夫，中林正雄，石川睦男，池ノ上克，安達知子，小橋 元，前田 真**．産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—．日本産婦人科新生児血液学会誌 2005 ; 14 : 1—24
6. **杉村 基，大橋涼太，板倉 称，須床和恵，平嶋泰之，大井豪一，西口富三，小林 浩，小林隆夫，金山尚裕**．産婦人科領域における肺血栓塞栓症．日本血栓止血学会誌 2001 ; 12 : 460—466
7. **杉村 基，大橋涼太，鹿野共暁，松浦俊樹，岩城孝行，内田季之，竹内欽也，徳永直樹，大井豪一，小林隆夫，金山尚裕，寺尾俊彦**．妊婦における深部静脈血栓肺塞栓症の発症予測血液凝固学的指標について．日本産婦人科・新生児血液学会誌 2000 ; 10 : 5—6
8. *Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T*. Detection of decreased response to activated protein C in venous thrombosis associated with pregnancy by endogenous thrombin potential-based assay. Semin Thromb Hemost 1999 ; 25 : 497—502
9. *Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T*. Detection of marked reduction of sensitivity to activated protein C prior to the onset of thrombosis during puerperium as detected by endogenous thrombin potential-based assay. Thromb Haemostas 1999 ; 82 : 1364—1365
10. **杉村 基**．経口避妊薬と血栓症．血液・腫瘍科 2000 ; 40 : 517—522
11. *Toglia MR, Weg JG*. Venous thromboembolism during pregnancy. N Engl J Med 1996 ; 335 : 108—114
12. Sixth consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 2001 ; 119 : supplement

NII-Electronic Library Service