



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 腫瘍学実践ガイドライン™

静脈血栓塞栓症

2006 年第 2 版

つづく

www.nccn.org

NCCN 静脈血栓塞栓症委員会 委員名リスト

* Lawrence D. Wagman, MD/Chair ¶
City of Hope Cancer Center

Melissa F. Baird, MD ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Charles L. Bennett, MD, PhD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Paula L. Bockenstedt, MD ‡
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Spero R. Cataland, MD ‡
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

John Fanikos, RPH, MBA Σ
Dana-Farber/Partners CancerCare

* Patrick F. Fogarty, MD † ‡
UCSF Comprehensive Cancer Center

Samuel Z. Goldhaber MD λ
Dana-Farber/Partners CancerCare

Tejpal S. Grover, MD, MBA ρ
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center

William Haire, MD ‡
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Hani Hassoun, MD † ρ ‡
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

Lawrence L. Leung, MD ‡
Stanford Comprehensive Cancer Center

Michael L. Linenberger, MD ‡
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Michael M. Millenson, MD ‡ ρ
Fox Chase Cancer Center

Thomas L. Ortel, MD, PhD ‡
Duke Comprehensive Cancer Center

Riad Salem, MD, MBA §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Judy L. Smith, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

* Michael B. Streiff, MD ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

¶ 外科医／腫瘍外科医
‡ 血液専門医／血液腫瘍医
Σ 薬理学者／薬剤部
† 腫瘍内科医
λ 循環器病医
ρ 内科医
§ 放射線治療医／放射線腫瘍医
* 執筆委員会委員

つづく

目次

[NCCN 静脈血栓塞栓症委員会委員](#)

[静脈血栓塞栓症の予防 \(Venous Thromboembolism ;VTE-1\)](#)

[深部静脈血栓症 \(Deep Vein Thrombosis;DVT-1\)](#)

[肺塞栓症 \(Pulmonary Embolism;PE-1\)](#)

[危険因子の評価 \(VTE-A\)](#)

[予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌 \(VTE-B\)](#)

[入院患者に対する予防的抗凝固剤投与 \(VTE-C\)](#)

[DVT、PE およびカテーテル関連血栓症に対する治療的抗凝固剤投与 \(VTE-D\)](#)

[治療しないことを決断する場合に考慮すべき要素 \(VTE-E\)](#)

[フィルター挿入が考えられる臨床状況 \(VTE-F\)](#)

[ヘパリン起因性血小板減少症 \(Heparin-Induced Thrombocytopenia;HIT\) の診断および治療 \(VTE-G\)](#)

[文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[解説](#)

[参考文献](#)

臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

NCCN 加盟施設での臨床試験をオンラインで探す。

http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサス分類：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

[NCCN のコンセンサス分類を参照](#)

[ガイドライン更新事項の要約](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに沿って、著者らの合意のもとに作成されたものである。本ガイドラインの適用または閲覧を希望する臨床医には、患者の管理・治療の決定に際し、個々の臨床状況において自主的に医学的判断を下されることを期待する。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる種類の表明および保証も行わず、適用や使用に対していかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は NCCN に属するものとする。無断複写・複製・転載を禁ず。本ガイドラインおよびその図解は、NCCN からの書面による明示の許可なしには、いかなる形式においても転載してはならない。©2006

ガイドライン更新事項の要約

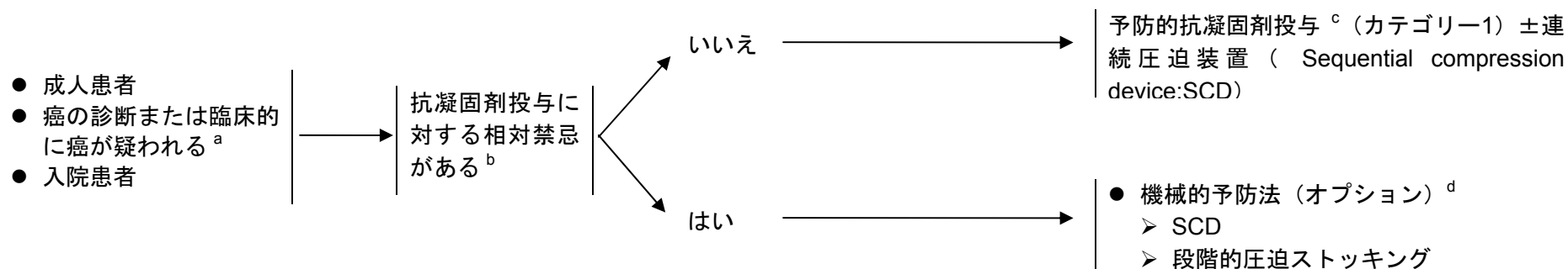
静脈血栓塞栓症ガイドライン 2006年第1版から 2006年第2版への主な更新事項：

- 「超急性期」の下：ダルテパリンおよびフォンダパリヌクスの投与量を改訂 ([VTE-D](#))。
- 新たに「抗凝固治療無効」を加える (VTE-F)。
- 治療の下、超急性期管理：新たに薬物ビバルリルディンを追加 ([VTE-G](#))。

静脈血栓塞栓症の予防

リスクのある母集団

初期予防



^a 危険因子の評価（VTE-A）を参照。

^b 予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌（VTE-B）を参照。

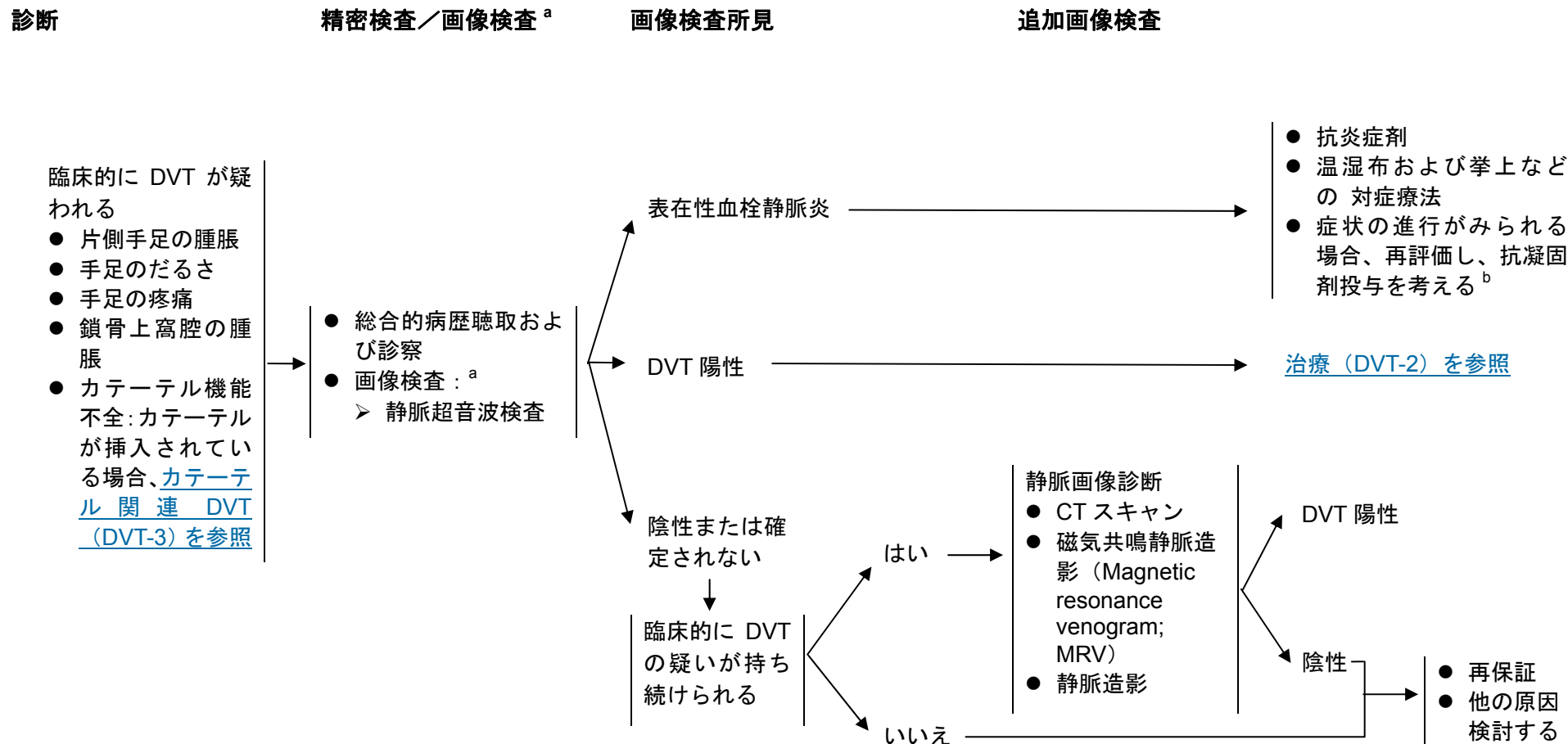
^c 薬理学的介入。入院での予防的抗凝固剤投与（VTE-C）を参照。

^d ほとんどのデータが外科の患者に由来する。これは、内科患者に外挿したものである。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

DVT : 診断



^a 画像検査の推奨は、DVT と診断されたことがない患者に対する初めての診断的精密検査であることを示す。

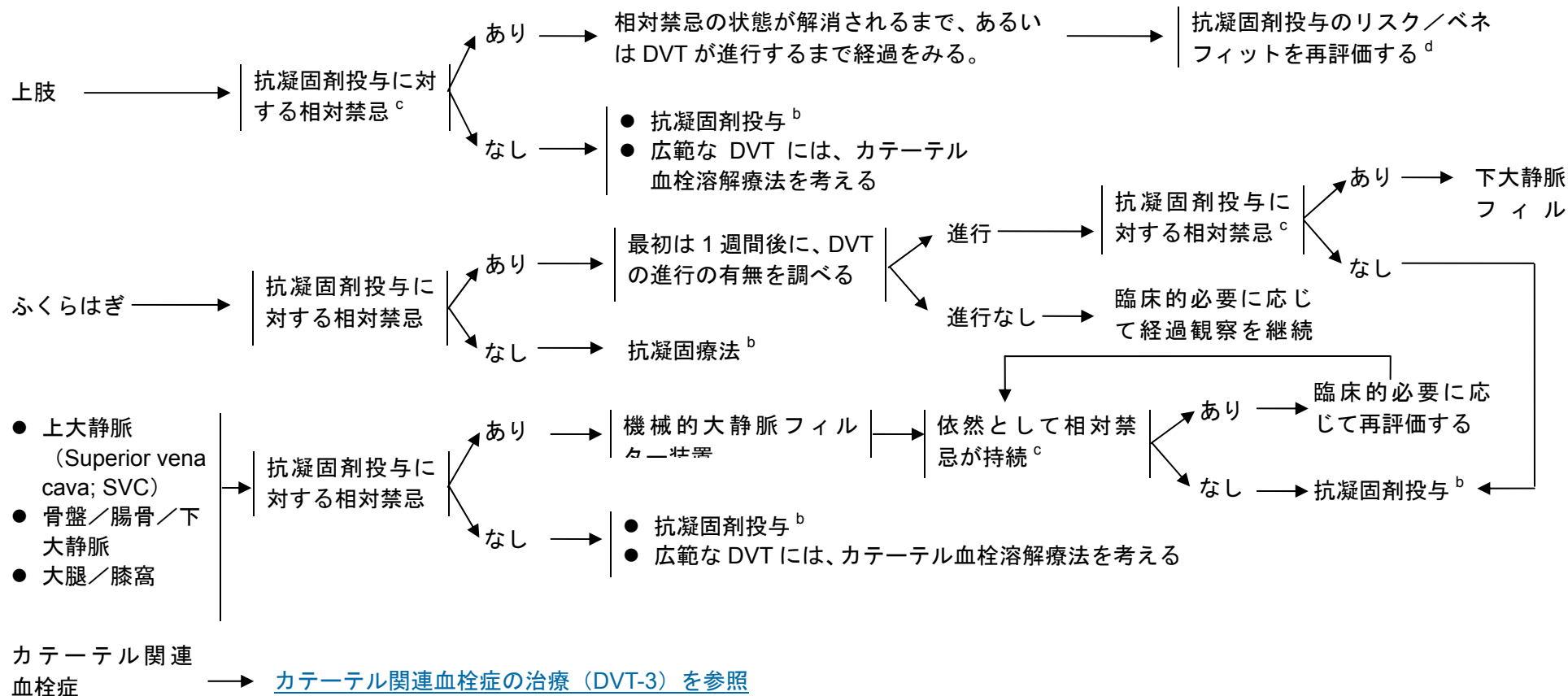
^b [DVT、PE およびカテーテル関連血栓症の治療的抗凝固剤投与 \(VTE-D\)](#) を参照。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

DVT : 治療

DVT の種類



^b [DVT、PE およびカテーテル関連血栓症に対する治療的抗凝固剤投与 \(VTE-D\) を参照](#)

^c [予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌 \(VTE-B\) を参照](#)

^d [治療しないことを決断する場合に考慮すべき要素 \(VTE-E\) を参照](#)

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

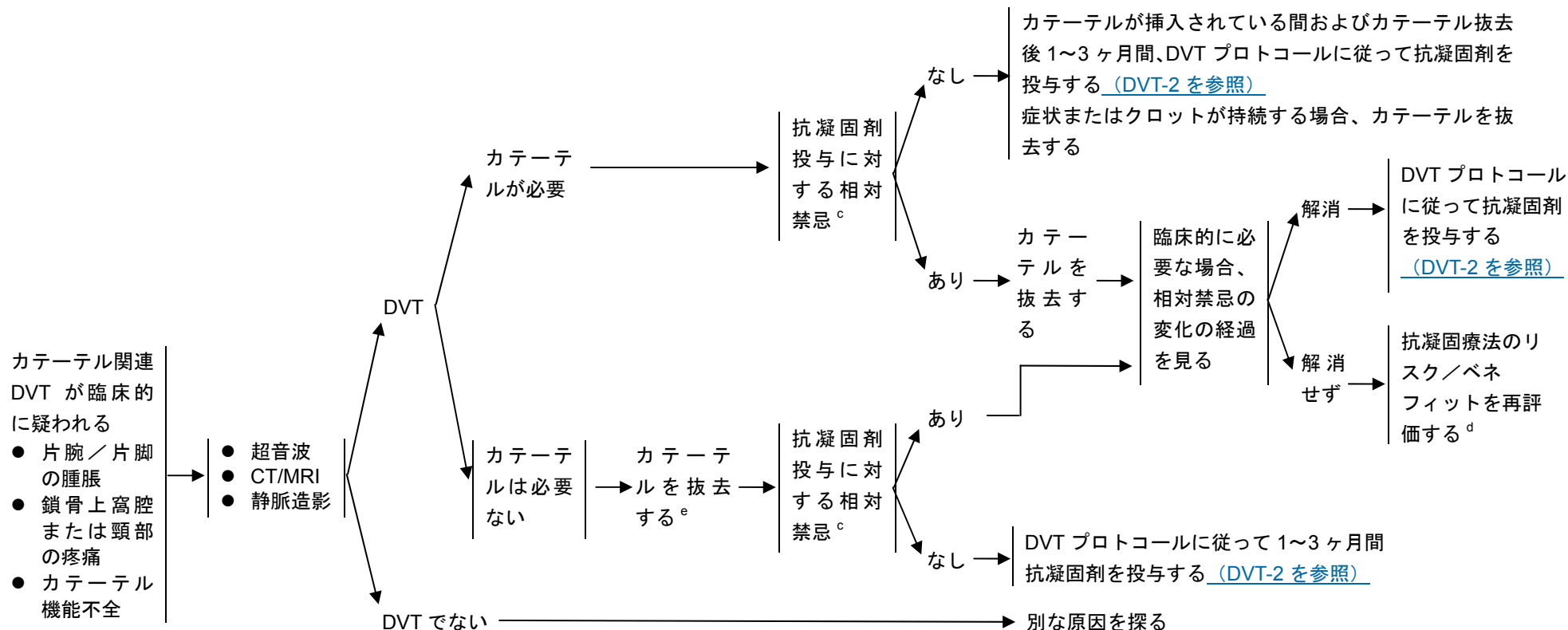
臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

カテーテル関連 DVT : 診断

母集団

画像検査

治療



^c 予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌 (VTE-B) を参照

^e 治療しないことを決断する場合に考慮すべき要素 (VTE-E) を参照

^e カテーテル抜去前に抗凝固剤投与を考える

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。
臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への患者さんの積極的な参加を勧めている。

PE : 診断

母集団

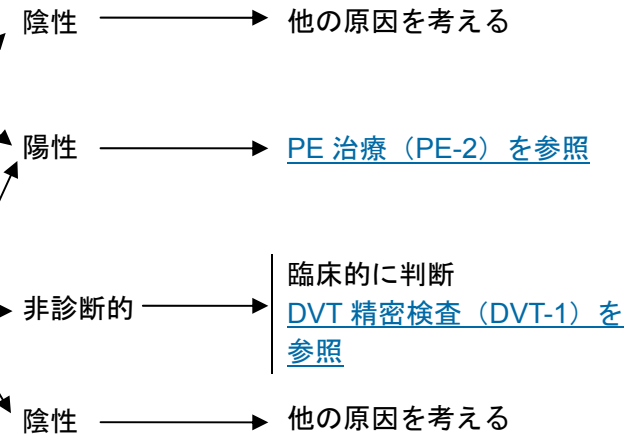
精密検査

画像検査

- 臨床的にPEが疑われる
- 現在DVTを発病している、あるいは最近DVTを発病していた。
 - 原因不明の息切れ、胸痛、頻脈、不安、多呼吸
 - 失神
 - 酸素飽和度の低下

- 総合的な病歴聴取および診察
- 胸部X線
- 心電図 (EKG)

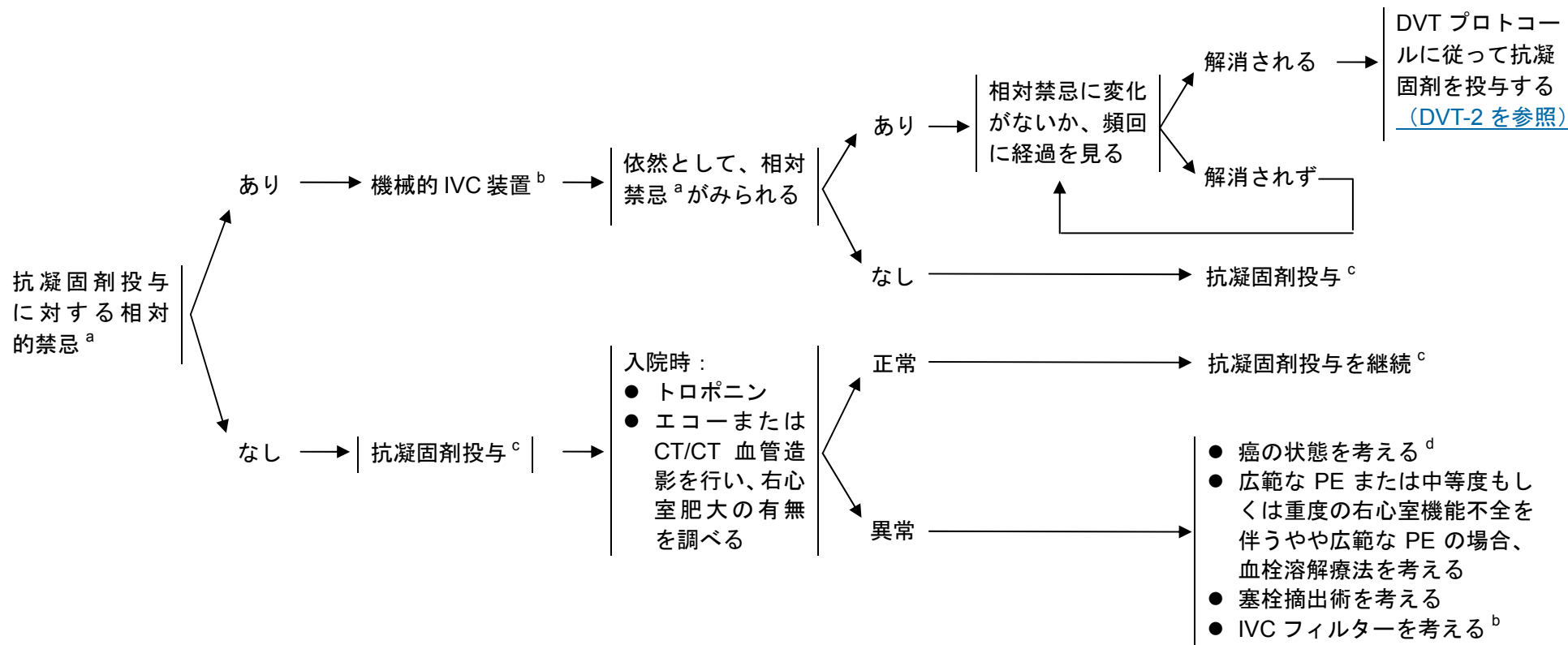
- CT血管造影 (CT Angiography; CTA)
- 肺血管造影 (クロット除去または血栓溶解療法が同時に行われない限り、ほとんど用いられない)
- VQスキャン (肺スキャン)
(患者が腎機能不全または造影剤に対する修復不能なアレルギーを有する場合)



注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

PE : 治療



^a 予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌 (VTE-B) を参照

^b フィルター挿入が考えられる臨床状況 (VTE-F) を参照

^c DVT、PE およびカテーテル関連血栓症に対する治療的抗凝固剤投与 (VTE-D) を参照

^d 治療しないことを決断する場合に考慮すべき要素 (VTE-E) を参照

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。
臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への患者さんの積極的な参加を勧めている。

危険因子の評価¹

- 年齢
- VTE の既往
- 家族性血栓形成傾向
- 活動性の癌
- 外傷
- 大手術
- 入院または長期床上安静を要する急性または慢性疾患
- 中心静脈カテーテル／IV カテーテル
- うっ血性心不全（Congestive heart failure; CHF）
- 妊娠
- 外因性血管圧迫を伴う巨大な局所リンパ節腫大

- 修正可能な危険因子
 - 生活様式（食生活、環境）
 - 喫煙、タバコ
 - 肥満
 - 活動レベル／運動

- リスク増大と関連する治療薬剤
 - 化学療法
 - 外因性エストロゲン化合物
 - ◇ ホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy: HRT）
 - ◇ 経口避妊薬
 - ◇ タモキシフェン／ラロキシフェン
 - ◇ ジエチルスチルベストール
 - サリドマイド／レナリドミド

¹ 一定時間または状況において母集団で VTE が発症するリスク

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌

- 近過去における中枢神経系（Central nervous system; CNS）出血あるいは出血リスクが高い頭蓋内または脊髄の病変
- 活動性出血（重大な）：24時間で2単位を超える輸血
- 慢性の臨床的に有意な48時間を超える中等度の出血
- 血小板減少（血小板 $<50,000/\mu\text{l}$ ）
- 重度の血小板機能不全（尿毒症、薬物療法、血球形成異常）
- 最近出血リスクの高い大手術を受けた
- 凝固障害の基礎疾患を有する
 - 凝固因子異常
 - PT または aPTT 値上昇（ループス阻害物質を除く）
- 脊髄麻酔／腰椎穿刺
- 転倒リスクが高い

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への患者さんの積極的な参加を勧めている。

入院患者に対する予防的抗凝固剤投与^{1,2}

- 低分子ヘパリン (LMWH) :³
 - ダルテパリン 5,000 単位を連日皮下投与
 - エノキサパリン 40mg を連日皮下投与
 - チンザパリン 4,500 単位 (一定用量) を連日皮下投与または 75 単位/kg を連日皮下投与
- 五糖類³
 - フォンダパリヌクス 2.5mg を連日皮下投与
- 未分画ヘパリン : 5,000 単位を 1 日 3 回皮下投与

[ヘパリン起因性血小板減少症 \(HIT\) の診断および治療については \(VTE-G\) を参照](#)

¹ 薬剤選択は以下に基づいて行う :

- 腎不全 (Ccr<30mL/分)
- FDA 承認
- 費用
- 投与し易さ
- モニタリング
- 抗凝固作用可逆能

² 投与スケジュールは、施設内標準操作手順 (Standard operating procedures;SOP) に従う。SOP がいない場合、ACCP (American College of Chest Physicians : 米国胸部疾患学会) 勧告に従う。Geerts WH, Pineo GF, Heit JA 他。静脈血栓塞栓症の予防 : 抗血栓療法および血栓溶解療法に関する第 7 回 ACCP 会議。Chest 2004; 126[suppl 3]: 338-400。
(www.chestjournal.org) ーセクション 1.0、2.0、3.5、3.6、4.0、6.0、7.0 を参照。

³ 腎機能不全および腎不全患者への LMWH 使用には、慎重を期さなければならない。用量調節が必要な場合もある。

注 : 特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験 : NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

DVT、PE およびカテーテル関連血栓症に対する治療的抗凝固剤投与^{1,2,3}**超急性期：**

- 低分子ヘパリン (LMWH)⁴
 - ダルテパリン (200 単位/kg を連日皮下投与)
 - エノキサパリン (1mg/kg を 12 時間毎に皮下投与)
 - チンザパリン (175 単位/kg を連日皮下投与)
- 五糖類⁴
 - フォンダパリヌクス (5.0mg [50kg 未満]、7.5mg [50~100kg]、10mg [100kg 超] を連日皮下投与)
- 未分画ヘパリン (静注) (80 単位/kg を負荷投与後、18 単位/kg/時、目標 aPTT は対照の 2.0~2.9 倍)

長期：¹

- LMWH⁴ は、近位 DVT または PE 患者におけるワルファリンを併用しない単独投与薬剤として、あるいは進行または転移癌患者における VTE 再発予防薬として選択される。
- ワルファリン² (最初は 2.5~5mg を連日投与、その後 INR 値に基づいて投与、目標 INR は 2.0~3.0)

長期投与の期間：

- DVT の場合、最低 3~6 ヶ月、PE の場合、最低 6~12 ヶ月
- 癌が活動性の場合、または危険因子が持続する場合、無期限の抗凝固剤投与を考える。
- カテーテル関連血栓症の場合、カテーテルが挿入されている限り抗凝固剤投与を行い、カテーテル抜去後も 1~3 ヶ月間は投与する。

¹ 薬剤選択は以下に基づいて行う：

- 腎不全 (Ccr<30mL/分)
- 入院か外来か
- FDA 承認
- 費用
- 投与し易さ
- モニタリング
- 抗凝固作用可逆能

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断および治療については (VTE-G) を参照

² いずれの薬剤もワルファリンと同時に投与を開始する。長期ワルファリン投与への切り替えが予定されている患者には、連続する 2 日間で国際標準化比 (International Normalized Ratio;INR) が 2~3 となったところで、非経口投与を中止する。試験結果から、最低でもヘパリンの 5 日間投与が裏付けられている。

³ 投与スケジュールは、施設内標準操作手順 (SOP) に従う。SOP が無い場合、ACCP (American College of Chest Physicians : 米国胸部疾患学会) 勧告に従う。Buller HR, Agnelli G, Hull R 他。静脈血栓塞栓症に対する抗血栓治療：抗血栓療法および血栓溶解療法に関する第 7 回 ACCP 会議。Chest 2004; 126[suppl 3]: 401S-428S。 (www.chestjournal.org)
—セクション 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 および 8.0 を参照。

⁴ 腎不全患者には、慎重に使用しなければならない。腎/肝不全症例への投与は添付文書に従うこと。

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

治療しないことを決断する際に考慮すべき要素

- 患者の拒否
- 治療上の利益がない
 - 生存期間が限られている
 - 高リスク
- 腫瘍学的介入が予定されていない
- 症状緩和において利益がない（例えば、呼吸困難の緩和、下肢腫脹の予防など）
- 抗凝固剤投与による理不尽な負担
 - 注入に痛みを伴う
 - 静脈採血によるモニタリングが頻回に行われる

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

フィルター挿入が考えられる臨床状況

- 抗凝固剤投与が禁忌¹
- 抗凝固剤投与無効
 - DVT に対する十分な抗凝固剤投与中の肺塞栓
 - PE に対する十分な抗凝固剤投与中の新たな肺塞栓
- 処方された抗凝固剤の服薬を遵守しない患者
- PE の新規出現または再発によって生命の危険が生じうるほどに重度のベースラインにおける肺機能不全
- 多発性 PE が確定しており、慢性肺高血圧を有する患者

¹ [予防的または治療的抗凝固剤投与に対する相対禁忌 \(VTE-B\) を参照。](#)

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への癌患者さんの積極的な参加を勧めている。

ヘパリン起因性血小板減少（HIT）の診断および治療

臨床像：

- 4～14日間にわたり未分画ヘパリン（unfractionated heparin; UFH）またはLMWHが投与されている、あるいは過去2週間以内に投与を受けている¹。
- 血小板数が、投与前ベースライン値から50%を超えた、説明のつかない減少を示す。
- 注射部位の壊死性皮膚病変。
- UFHまたはLMWHを治療的投与中に、血栓塞栓症が再発または進行。

診断的精密検査：

- 血小板減少における他の原因を除外する（化学療法、他剤、DIC、TTP、抗リン脂質症候群など）
- ヘパリン関連抗体について検討する（血小板第4因子ヘパリン抗体に対するELISAまたは凝集検査あるいはセロトニン放出測定）

治療：

- 超急性期管理：
 - UFHまたはLMWHを中止し、直接的トロンビン阻害剤（direct thrombin inhibitor; DTI）を投与する²
 - ◇アルガトロバン（肝不全例への使用を避ける；2.0 μg/kg/分を静注点滴投与、目標aPTTは対照の1.5～3.0倍）
 - ◇レピルジン（腎機能不全例への使用を避ける；0.1mg/kg/時を静注点滴投与、目標aPTTは対照の1.5～2.0倍）
 - ◇ビバルリジン（適応外使用：0.15～0.20mg/kg/時を静注点滴投与、目標aPTTは対照の1.5～2.5倍）
 - 特に、臨床的に強く疑われる場合、あるいは患者が進行中の抗凝固療法を必要とする場合は、抗体結果が入手・確認されるまで、推定に基づき、DTIを投与する。
 - 血小板輸血を行ってはならない。
 - 血小板数が100,000～150,000/μL超に回復したところでワルファリンを開始する。ワルファリンとDTIまたはフォンダパリヌクスを最低5日間重複させる。
 - ワルファリンによる治療効果が現れたところで、DTI投与を中止する。
 - アルガトロバンおよびビバルリジンによって、偽のINR上昇が認められる。
- 長期管理：
 - ワルファリンを継続する
 - ◇目標INRは2.5（2.0～3.0）
 - ◇血栓症または継続すべき他の適応症が認められない場合、1ヶ月間で抗凝固剤投与を終了する（HITが確認されている患者はヘパリン中止後の血栓症リスクが高いため、全員に1ヶ月間の抗凝固剤投与が必要である）
 - ◇血栓症が発現した場合、少なくとも3～6ヶ月間は抗凝固剤を投与する。

¹ 即時発症型 HIT（2日に満たないUFHまたはLMWH投与によって発現する）および遅延発症型 HIT（UFHまたはLMWH中止後数日ないし数週間で発現する）は少ない。

² 特殊な場合に受け入れられる代替薬：ビバルリジン（適応外、静注、DTI）、フォンダパリヌクス（適応外、皮下注、抗Xa因子阻害剤）

注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、最良の治療法は臨床試験によって確立されると考えている。したがって、臨床試験への患者さんの積極的な参加を勧めている。

解説

NCCNのコンセンサス分類

カテゴリ1：高いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリ2A：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリ2B：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で、NCCN内のコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

カテゴリ3：推奨が適切であるという点で、NCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に記載のない限り、推奨は全てカテゴリ2Aに該当。

概要

静脈血栓塞栓症は、癌患者によくみられる生命の危険を伴う疾患である^{1,2}。最近、好中球減少の成人入院癌患者66,106例を対象にした後ろ向き試験の結果から、これら患者の2.74%~12.10%は、悪性疾患の種類に依存して、初回入院中に静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）を発症していることが示された¹。NCCN VTEガイドラインでは、特に癌と診断された成人入院患者または臨床的に癌が疑われる成人入院患者におけるVTEを予防および治療するための方法を概説する。本ガイドラインの特徴は、認められた出血リスク（すなわち、抗凝固剤投与に対する禁忌）と患者における癌の状況に基づき、薬理的抗凝固療法を実施することの治療的利益を繰り返し評価するところである。

VTEの定義には、深部静脈血栓症（Deep vein thrombosis; DVT）と肺塞栓症（Pulmonary embolism; PE）が含まれる。本ガイドラインにおいて、DVTは4つに分類され、これらは罹患率、治療および遠隔期成績が異なる。分類は、上肢、下肢/遠位（例えば、ふくらはぎ）、中央/近位（例えば、上

大静脈（superior vena cava; SVC）、骨盤、腸骨、下大静脈（inferior vena cava; IVC）、大腿、膝窩）およびカテーテル関連DVTなどである。

VTEと基礎疾患である悪性疾患との関連は、1865年にArmand Trousseauによって報告され、その後の試験結果から裏付けを得た³⁻⁵。癌患者におけるVTEの病因は、既知の凝固性亢進（例えば、ガン細胞に由来する組織因子などの凝血原）、血管壁傷害、直接圧迫による血行うっ滞などによって病態生理学的に説明される⁶⁻⁸。しかし、実際の腫瘍誘発VTEの罹患率は不明で、その理由のひとつは、癌患者に生じるVTEに対する交絡危険因子、例えば長期不動化、手術、化学療法などが存在する頻度が高いことである⁹（次の、[癌患者におけるVTEリスク評価](#)のセクションを参照）。

癌患者において、VTEが発現すると、死亡率が2~8倍に増大することが報告されている¹⁰⁻¹⁴。例えば、PEを伴う婦人科癌患者では、PEのない同様の患者と比較して、2年後に死亡するリスクが6倍になることが分かった¹⁴。さらに、VTEは、手術を受けた癌患者において、術後30日間に最も多くみられる死因であることも報告されている¹⁵。

癌患者におけるVTEに特に焦点を当てた臨床実践ガイドラインの作成が大いに求められていることが、最近のFRONTLINE（Fundamental Research in Oncology and Thrombosis：癌および血栓症における基本調査）調査結果からも示された¹⁶。回答した外科医および腫瘍内科医からは、それぞれの癌患者の約50%および5%でしかVTE予防が適用されていないことが報告された。最近行われた検死報告書の再検討から、致死性PEの約80%は手術を受けない患者において生じていることが示されたことを考え合わせると、これらの結果には特に関心が持たれる¹⁷。

癌患者におけるVTEという重要な問題に取り組むため、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）は2005年に専門委員会を召集した。静脈血栓塞栓症委員会（NCCN会員施設からの代表者によって構成される学際的集団）は、内科および外科腫瘍専門医、血液病専門医、心臓病専門医、内科医、インターベンショナルラジオロジストおよび薬剤師によって構成

される。本ガイドラインでは、癌患者における VTE の診断、予防および治療について解説し、この分野での臨床研究および経験に基づき、患者治療に対する推奨を行う。

癌患者における VTE リスク評価

VTE 発現危険因子の多くは、癌患者によくみられるもので、癌患者にしかみられない VTE リスクもあり、悪性疾患の存在および癌治療に用いられる一部薬物の投与などが挙げられる (VTE-A を参照)。例えば、2つの母集団に基づく症例対照試験から、癌の存在によって VTE リスクが 4~7 倍に増大することが示された^{18,19}。癌患者における VTE リスクの増大は、他の試験結果からも裏付けられている^{20,21}。さらに、地域における VTE 患者の約 20% で、その原因が癌であることが報告されており⁵、最近癌と診断されたこと、進行性悪性疾患の発現および遠隔転移によっても VTE リスクは増大する^{2,19}。例えば、Blom ら¹⁹ は、固形癌患者における VTE リスクを遠隔転移の有無によって比較し、調整オッズ比を 19.8 と報告した。

癌の種類と VTE 発現リスクとの関連を検討した試験も行われている^{1,2,11,19,21,22}。例えば、いくつかの試験からは、膵臓癌^{1,2,11,21,22} および脳腫瘍^{1,2,11,19,23,24} による VTE リスクの高いことが示された。逆に、乳癌では VTE リスクが比較的低いことを示す試験もあった^{1,25}。しかし、乳癌の罹患率は比較的高いため、乳癌患者において VTE が発現することは珍しいことではない²⁶。さらに、転移性乳癌患者では、病変が限局性の患者と比べて VTE リスクが 5~6 倍に増大することが示されている²²。エストロゲン受容体陽性、リンパ節転移陰性の乳癌患者を対象とした NSABP B-14 および B-20 臨床試験で得られた 5 年間の蓄積結果から、タモキシフェン投与患者における VTE リスクは、プラセボ投与患者より高いことが示された。タモキシフェン+化学療法を受けている患者では、VTE リスクがさらに増大した²⁶⁻²⁸。

癌治療に用いられる特定薬物の中には、VTE 発現リスクを増大させるものもある。これら薬物の詳細なリストは、ここでは示さず、むしろ、本ガイ

ドラインでは代表的な 3 クラスの癌治療薬 (細胞障害性化学療法剤、エストロゲン化合物を用いたホルモン療法および抗血管新生療法) と VTE リスク増大との関連を示す証拠について説明する。

癌患者における細胞障害性化学療法と VTE 発現との関連が、いくつかの試験から示されている²⁹。例えば、1つの母集団に基づく症例対照試験において、化学療法を受けている悪性新生物の患者および化学療法を受けていない悪性新生物患者を悪性新生物のない患者と比較したところ、VTE 発現オッズ比は 6.53 および 4.05 となった¹⁸。別な後ろ向き試験において、化学療法を受けている大腸癌患者における VTE 年間発現率は 10.9% であった⁹。エストロゲン受容体陽性癌の予防および治療に、外因性エストロゲン化合物、例えば選択的エストロゲン受容体修飾物質 (タモキシフェン、ラロキシフェンなど) などを使用することによって VTE リスクが増大することが示された²⁸⁻³²。ホルモン剤治療抵抗性の前立腺癌治療において、ドキシソルビシンをリン酸ジエチルベストロールと併用した場合に、ドキシソルビシン単独投与に比べて VTE リスクが増大することが報告された³³。ホルモン補充療法^{34,35} または経口避妊薬³⁶ などのエストロゲン化合物を使用することによっても VTE 発現リスクは増大する。多発性骨髄腫の治療に使用された一部血管新生阻害剤投与 (サリドマイド+ドキシソルビシン、レナリドマイド+デキサメサゾンなど) と VTE 発現頻度増大との関連を裏付ける証拠が示されている³⁷⁻³⁹。癌の支持療法に使用される他の薬剤 (成長因子血液製剤など) も VTE 発生と関連する⁴⁰。VTE 発生に関連する治療の併用によって、VTE リスクはさらに増大すると考えられる³⁸。

癌患者に限らないが、癌患者でよく認められる VTE 危険因子は、他にもいくつか挙げられる。例えば、最近の手術、入院および長期不動化などである。一例を挙げると、最近手術を受けたおよび受けていない入院中または療養所に入所中の癌患者における VTE 発現オッズ比は、最近手術を受けておらず、病院や療養所に収容されていない患者に比べて、それぞれ 21.72 および 7.98 であることが Heit¹⁸ によって報告された。さらに、VTE の既往が、将来 VTE を発現する独立危険因子に特定された^{15,20,41,42}。例えば、12ヶ月間の VTE 再発累積頻度は、抗凝固療法を受けている癌患者で 20.7%

および癌のない患者で6.8%と報告された⁴³。高齢であることは、多くの癌患者に共通してみられる特徴であるが、これがVTEリスク増大に関連することも示された^{1,15}。

多数の試験結果から、中心静脈カテーテル (central venous catheter; CVC) が挿入されていることが、上肢DVT (UEDVT) 発現に対する危険因子であると確認された^{18,44-47}。ただし、カテーテル関連DVTの発現頻度に関する矛盾はある^{47,48}。カテーテル挿入とDVT発生との関連は、CVC挿入後の静脈うっ滞および血管傷害またはカテーテル留置によって生じる感染症の結果かもしれない⁴⁹。報告されたカテーテル関連DVT発生頻度における不一致に対する説明として、カテーテル材料およびデザインが最近改良されたこと、一部試験で使用されたカテーテル関連DVT診断方法 (すなわち症候性の臨床診断か、症候性または無症候性の放射線診断か) が異なることなどが考えられる^{47,48}。

VTEリスクは、VTE危険因子の数と共に増大することが示されたが、意外なことではない⁴²。個々のVTE危険因子が、それに関連するVTEリスクレベルに基づき重みがつけられたスコアに指定されるといったVTEリスク評価スコア化システムがある^{50,51}。例えば、あるシステムでは、患者の累積VTEリスクスコアが、VTEリスク因子の数を計数し、付随する重みつきスコア合計を計算することによって求められる⁵⁰。代表的スコア化システムは、本ガイドラインのこの版には、現在のところ掲載していない。しかし、これらのスコア化システムを、そのような治療に対する禁忌を示さない成人癌患者全員に対する血栓予防の使用を確認するために組み込むことができるであろう。

癌患者におけるVTEの診断および評価

DVT

全ての急性DVT患者に古典的臨床症状 (疼痛、静脈血栓部位から遠位肢における片側の浮腫および重苦しさ、あるいは鎖骨上窩腔の浮腫) がみられるわけではない。成人癌患者において、臨床的に明白な急性DVTの徴候／

症状に対する臨床的疑いのレベルを高くすることによって、DVTと診断されやすくなる (DVT-1、DVT-2、DVT-3を参照)。

D-ダイマー検査は、癌患者における特異性が低く⁵²⁻⁵⁴、D-ダイマー測定の変動に関連する問題があることから^{55,56}、癌患者におけるDVTの診断には推奨されない。

DVTの初期診断のための静脈画像検査として、静脈二重超音波法が推奨される。二重超音波法では、静脈圧縮率の測定と静脈血流のドップラ画像撮像の両方が可能になるが⁵⁷、静脈圧縮率測定の方が信頼できると考えられる^{45,58,59}。他にも、超音波測定の長所として、大腿静脈および膝下静脈の症候性DVT診断に対する正確さ、検査法が非侵襲的であること、造影剤を使用しないこと、ベッドサイドで行えること、費用が安価なことなどが挙げられる⁵⁷。1週間の間隔を開けて行われた2回の超音波検査から異常が示されなかった場合、進行性の下肢DVTは否定されると報告されているが⁵⁹、このような試験が癌患者において実施されたことはない。超音波法の欠点は、多くの中心静脈、例えば大骨盤静脈、近位鎖骨下静脈、IVCおよびSVCなどの撮像に困難を伴うこと^{60,61}、極めて遠位の下肢DVTおよび無症候性DVTに対する診断感度が低いこと⁵⁸、包帯、ギプス包帯または疼痛に関連した制限があることならびに結果が施術者に依存することなどである⁶²。

超音波検査結果が陰性または非決定的で、依然としてDVTが臨床的に強く疑われる場合、他の画像検査 (優先順にリストする) が推奨される。1) 造影コンピュータトモグラフィ (computed tomography; CT) (すなわち、間接CT静脈造影) は、大腿膝窩DVT診断において超音波と同等の精度を示すと報告されており、大骨盤静脈およびIVCの撮像精度に優れる^{63,64}。しかし、この方法は比較的高濃度の造影剤を要する。2) 磁気共鳴映像法 (Magnetic resonance imaging; MRI : MR静脈造影) では、腎毒性のある造影剤を必要とせず、骨盤静脈および大静脈に対して高感度で特異的な評価ができる^{65,66}。この方法の欠点は、費用が高いことなどである⁶⁵。3) 標準的侵襲的静脈造影は、かつてDVT診断のためのゴールドスタンダードと考

えられたが、ほとんどが侵襲性の低い方法に取って代わっている⁶⁵。

UEDVTに対する試験はほとんど実施されていない^{45,48,67-70}。UEDVTはカテーテルの存在と関連し^{45,46,68,69}、カテーテル機能不全によって生じる場合が多いが⁴⁸、カテーテル内のクロットもカテーテルを覆う単純なフィブリンシースのいずれもDVTを反映するものではない。超音波法は、上腕、遠位鎖骨下および腋窩静脈の末梢UEDVTにおけるDVTを正確に検出することが報告されている⁴⁵。しかし、1試験において、上肢における孤立血流異常の僅か50%しか、DVTの存在とは関連しなかった⁶⁷。上肢に関連した孤立血流異常の場合、CT静脈造影によってさらに正確な検査ができると考えられる。侵襲的静脈造影によるUEDVT検出は、四肢の末梢血管から行われるべきであるが、浮腫によって静脈アクセスが制限される場合がある⁶⁸。

ふくらはぎおよびUEDVTと診断され、抗凝固剤投与に対する相対禁忌の患者に対して、初回診断の1週間後にクロットの進行を臨床的に再評価することを委員会は推奨する。臨床的に必要な場合、画像検査を再度行うべきである。同様に、カテーテル関連DVTおよび中心/近位DVTの患者にも、臨床的に必要な場合にはフォローアップ画像検査を行うべきである。画像検査と同時に、抗凝固療法に対する相対禁忌の再評価も行うべきである（[DVT-2](#)、[DVT-3](#)を参照）。

DVT確定診断例における抗凝固剤投与の有効性についても、抗凝固剤投与中および投与後に、臨床的にモニターするべきである。フォローアップ検査および画像検査によって、医師は抗凝固療法を施行中の患者におけるクロット進行および治療成功後のDVT再発を検出でき、静脈系への慢性傷害を特定できる。これらの検査は症状に応じて実施すること。

表在性血栓静脈炎

表在性血栓静脈炎の診断は、主に臨床症状（圧痛、紅斑、表在静脈に関連した硬結）と超音波検査におけるDVT陰性所見に基づく（[DVT-1](#)を参照）。症状の進行が認められた場合、フォローアップ画像検査を行うべきである。

PE

成人癌患者におけるPEは、臨床的に明白な急性PEの徴候または症状の出現に対する臨床的疑いのレベルをあげることによって診断されやすくなる（[PE-1](#)または[PE-2](#)を参照）。古典的な臨床徴候や症状（現在または最近におけるDVTの既往、原因不明の息切れ、胸痛、頻脈、不安、頻呼吸、失神および酸素飽和度の低下など）は、全ての急性PEに当てはまる特徴ではない。

D-ダイマー検査は、癌患者における特異性が低く⁵²⁻⁵⁴、D-ダイマー測定の変動に関連する問題があることから^{55,56}、癌患者におけるDVTの診断に推奨されない。

PEが疑われる患者において、胸部X線写真またはEKGはいずれもPEを診断するに足る感受性を示さない。しかし、胸部X線写真は併存症および臨床的に同様の症状を示す疾患の診断をしやすくし、換気-灌流（ventilation-perfusion; V-Q）肺スキャンを解釈する上で有用である⁷¹。EKGによって既存の心疾患およびPEに関連する変化に関する情報が得られる。さらに、PEによって右室（right-ventricular; RV）ストレインに特徴的なEKGパターンが現れ⁷²、大規模PEの場合には、前胸部誘導で逆転T波が現れる場合もある⁷³。

NCCN委員会は、PEの初期診断に適する撮像法として、肺血管の間接的評価を可能にするCT肺血管造影（CT pulmonary angiography; CTPA）を推奨している。この方法の長所は、縦隔および実質構造を正確に撮像できること、肺血管構造の多数の領域における塞栓を正確に描出すること、DVTを検出するための間接CT静脈造影の直前に実施できること^{63,74}（PEの最大の原因は下肢または骨盤におけるDVTであるため⁷⁵）、RV肥大の徴候を検出でき、これを用いて患者をPEリスク別に層別化できることなどである⁷⁶。CTPAの欠点は、検査に伴い放射線被曝を受けること、特にCTPAに引き続き間接CT静脈造影が行われる場合に、大量の造影剤が必要となることである⁶³。

PE 診断における代替撮像法として、1)V-Q 肺スキャンおよび 2)従来型肺血管造影が挙げられる。V-Q スキャンは CTPA より放射線被曝が少なく、腎機能不全または造影剤アレルギーのある患者にとって有用であり、侵襲性は従来型肺血管造影より低い。V-Q スキャン結果が正常であれば、本質的に PE は除外される⁶³。高齢患者では若齢者よりも、診断のつかない中等度の疑いの V-Q スキャン結果とされる傾向が強い⁷⁷。中等度あるいは低度の疑いの V-Q スキャン結果には診断的有用性がなく、非決定的と考えるべきである。臨床的に必要な場合、さらに診断検査を行うべきである。臨床的肺塞栓に直面した場合、高度疑いの V-Q スキャンが示されれば、それ以上の証拠立ては必要なく、治療を開始する。かつて、PE 診断におけるゴールドスタンダードと考えられた侵襲的な従来型肺血管造影（直接肺血管造影）が現在使用されることは少ない。まれに、この方法が、クロット摘出または血栓溶解療法と併用される。これらの処置は従来型肺血管造影の前に計画し、従来型肺血管造影と同時に実行するべきである。

委員会は、PE が疑われる癌患者全員に、入院時に検査を追加実施し、結果に従ってリスクを層別化することを推奨している。この評価は、高リスク患者の早期退院を予防するためには不可避である。追加検査として、肺血管抵抗増大に起因する心筋細胞傷害を検出し、RV 機能に関連する血清心トロポニン濃度測定^{78,79}、および RV 機能をより直接的に評価する心エコー（経胸腔的または経食道的）⁸⁰⁻⁸² または胸部 CT スキャン⁷⁶ が挙げられる。後者の検査は、CTPA が使用される場合、PE 診断時に実施できる。予後不良の患者では、トロポニン値が高く、右心機能不全が認められると考えられる。急性 PE 患者における有害な転帰を予測するため、生体マーカー、心エコーまたは CT^{79,83,84} を用いた画像検査あるいは収縮期血圧および心不全といったその他のパラメータ⁸⁵ を用いたリスク層別化システムが開発されたが、これらの独特なシステムは NCCN ガイドラインには現在のところ組み込まれていない。

PE の起源を検出するための画像検査が記録されていない場合、委員会はそれを行うことを推奨する。V-Q スキャンの結果が PE に関して診断つかない中等度の疑いの場合、できれば超音波を用いて、前述の通り、DVT の

有無を検討するべきである。超音波の結果が陰性で、臨床的に PE の疑いが低い場合、PE はないと考えられる。

癌患者に対する抗凝固剤投与に関連するリスクおよび相対禁忌

抗凝固剤投与に対する相対禁忌

患者の出血リスクが高いことを認めることになる抗凝固剤投与に対する禁忌は、おそらくは一時的なものと考えられるが、臨床的有意な活動性または慢性の出血、最近行われた出血リスクの高い手術、血小板減少症または血小板機能不全、凝固因子に関連した異常、例えばプロトロンビン時間（prothrombin time; PT）または活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time; aPTT）の延長に関連するものなどが挙げられる（[VTE-B](#) を参照）。そのような治療が臨床的に慎重を要する場合にすぐに実行できるようにするため、委員会は、出血リスクが亢進していると考えられる癌患者に対して、これら禁忌ならびに抗凝固療法のリスク／ベネフィットの再評価を頻回に行うことを推奨する。

中枢神経系または脊髄病変に関連した出血を最近認めた患者では、抗凝固療法に伴う出血リスクが高い。3種類の低分子ヘパリン（low molecular weight heparin; LMWH）全ておよびフォンダパリナクスの添付文書には、硬膜外麻酔または脊髄麻酔を施行中の患者または脊髄穿刺を受けている患者にこれら抗凝固剤を投与すると、長期麻痺に至る脊髄または硬膜外血腫のリスクが増大することが、枠組み警告に明記されている⁸⁶⁻⁸⁹。未分画ヘパリン（unfractionated heparin; UFH）も、脊髄麻酔を施行中の患者または脊髄穿刺を受けている患者に使用する際は、最大限の慎重を期すること⁹⁰。抗凝固療法をオーダーする前には、患者の転倒リスクといった他の因子も考慮するべきである。

aPTT 遷延は、ループス阻害剤または抗凝固剤を用いた抗凝固療法に対する相対禁忌とは考えられない。ループス抗凝固剤は、凝固に関与するリン脂質表面に干渉することによって、aPTT を遷延させる。抗リン脂質抗体

によってVTEリスクは増大する。血栓症が発生したことがあり、抗リン脂質症候群の診断基準を満たす患者には、無期限の抗凝固療法を考えるべきである⁹¹。

抗凝固剤投与に伴うリスク

癌患者に対する抗凝固剤の使用は、これらの患者がVTE再発リスクおよび出血リスクのいずれも高いという事実によって、複雑化する^{43,92}。抗凝固剤投与中の患者に対する前向きフォローアップ試験において、12ヶ月に大出血が生じる累積発生頻度は、癌患者において12.4%、癌のない患者では4.9%であった（ハザード比：2.2、95% CI：1.2～4.1）⁴³。本試験において、大出血症例全体の1/3が、初回ヘパリン投与から5～10日後に発現し、出血リスクは癌の範囲と共に増大していた。

癌患者に、VTE治療のためワルファリンまたはエノキサパリンのいずれかを3ヶ月間投与した無作為化比較試験において、出血頻度はワルファリン投与の場合に増大した⁹³。同様に、別な無作為化試験において、ワルファリンによる長期（3ヶ月）VTE治療を受けている患者から、同一期間にチンザパリン投与を受けている患者と比べて、出血頻度の有意な増大（ $P=0.01$ ）が認められた⁹⁴。しかし、本試験母集団では一部でしか癌と診断されておらず、癌患者における出血頻度は報告されなかった。後ろ向き試験の結果から、経口ビタミンK拮抗薬の投与を受けており、国際標準化比（international normalized ration; INR）が治療目標範囲内の癌患者における出血性合併症は、同じ治療を受けている癌以外の患者よりも多いことが示された⁹²。これらの結果から、INRは経口抗凝固療法を受けている癌患者における出血傾向を示す指標として適さないことが示唆される。加えて、ワルファリンを1ヶ月以上服用している患者を対象とした症例対照試験結果から、INRが6.0を超えることおよび進行した悪性疾患が独立した関連を示すことが明らかになった⁹⁵。しかし、VTE治療のため長期ワルファリン投与を受けている患者を対象とした前向きコホート試験の結果から、大規模出血の発現率に癌の有無による有意差は示されなかった⁹⁶。

その他抗凝固剤の長期使用に伴うリスクとして、骨粗鬆症およびヘパリン

製剤の投与を受けている患者におけるヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia; HIT）（HITについては、[VTE 予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）、経口抗凝固薬を服用中の患者における薬物と食物の相互作用などが挙げられる。例えば、経口抗凝固薬またはエノキサパリンによる長期（3～24ヶ月）抗凝固療法を受けている患者において、1および2年間の追跡後の骨密度がそれぞれ1.8%および2.6%ならびに3.1%および4.8%低下していた⁹⁷。

ワルファリンの有効血中濃度の範囲は極めて狭く、その活性は多数の薬物の投与によって影響を受けることが知られている。例えば、一部の抗生物質、例えばシプロフロキサシンおよびメトロニダゾールなどはワルファリンの作用を増強し、ジクロキサシリンなどの他の抗生物質はワルファリンの作用に拮抗する^{98,99}。さらに、フルオロピリミジン（5-フルオロウラシルおよびカペシタビンなど）といった化学療法剤はワルファリンによる抗凝固療法施行中の患者におけるINRを延長させることが知られており^{100,101}、ワルファリンと一部の選択的エストロゲン受容体修飾物質（タモキシフェンおよびラロキシフェンなど）との薬物相互作用も報告されている¹⁰²。ビタミンKおよび一部補助食品を食事によって摂取することもワルファリンの作用に影響を及ぼす^{103,104}。最後に、多くの薬物療法で認められるアセトアミノフェンは、ワルファリンの治療効果を増大しうる^{95,105}。

癌患者におけるVTEの予防または治療

抗凝固薬を用いたVTE治療に関する唯一のプラセボ対照無作為化臨床試験が1960年に実施されている^{106,107}。この試験結果から、急性PE症状を呈する患者に対して、ヘパリンに続きワルファリンを投与することによって、VTE再発およびそれに伴う死亡率が劇的に抑制されることが示された。その後のVTE予防および治療への抗凝固療法適用について検討した臨床試験はほとんどがプラセボ対照試験ではなかったが、そのような治療の有効性を裏付ける証拠は強力である^{70,107,108}。癌患者に対する抗凝固剤投与の安全性と有効性を裏付ける臨床的証拠は後述する[VTE 予防およびVTE](#)

治療の各セクションを参照)。NCCNは、癌の成人入院患者は、禁忌がない場合全員が抗凝固剤投与を受けることを指示している（カテゴリー1）。

抗凝固剤

表1に、VTEの予防や治療に用いられ、本ガイドラインに記載されている抗凝固剤の一覧を示し（[VTE-C](#)；[VTE-D](#)を参照）、ガイドライン勧告に従ったこれら治療薬の適用について説明する。これら治療法のそれぞれに対する食品医薬品局（FDA）による適応症をNCCN静脈血栓塞栓症薬物および生物学的要約にリストする（要約の最新版は、www.nccn.orgへ）。委員会は、薬剤の選択が、腎不全の有無、FDA承認、費用、投与し易さ、反応をモニターする必要性、抗凝固に対する可逆能力といった基準に基づいて行われることを推奨する。表1で提案する投与スケジュールはNCCN VTEガイドライン委員会コンセンサスに従って確立され、ほとんどの場合、製造会社の勧告に従っている。意見の不一致を回避するため、使用者は施設固有の標準業務手順書（Standard Operating Procedure;SOP）に記載された投与スケジュールも考慮することができる。米国胸部疾患学会議（American College of Chest Physicians; ACCP）勧告によって、抗凝固薬投与スケジュールを支持するもうひとつの合法的根拠が得られる^{70,108}。

（http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/126/3_suppl/338S;
http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/126/3_suppl/401S）。

低分子ヘパリン

ダルテパリン、エノキサパリンおよびチンザパリンなどのLMWHには外来治療できるという長所があり、ほとんどの患者で抗凝固剤の反応をモニターする必要がない。3剤のLMWHが取り替えて使用できる同等薬剤であると一般的に考えられているが、これら薬剤の臨床効果が同等か否かを検討した臨床試験は少ない。さらに、3剤は、平均分子量、半減期、トロンビンおよびXa因子抑制能という点で、薬理的に異なる¹⁰⁹。しかし、活動性の癌または特発性VTEの患者254例におけるDVTおよびPE治療のために投与されたチンザパリンとダルテパリンを比較する無作為化臨床試験から最近示された結果から、これら2剤の有効性（VTEの再発）および安全性は同等であるとの示唆に裏付けが得られる¹¹⁰。エノキサパリン⁸⁸

はVTEの予防および超急性期治療の両方でFDA承認を受けており、ダルテパリン⁸⁹およびチンザパリン⁸⁷は、現在のところ、それぞれVTE予防および超急性期のVTE治療にしか承認を受けていない。NCCNはダルテパリンを超急性期VTE治療に、チンザパリンをVTE予防に投与することを推奨しているが、このことは臨床試験の結果および委員会のコンセンサスに基づいている（[VTE-C](#)、[VTE-D](#)、[表1](#)を参照）¹¹⁰⁻¹¹⁵。LMWHを用いた長期抗凝固療法では、初期投与の後、減量が必要になると考えられる。例えば、CLOT試験において、ダルテパリンの用量は200単位/kgの連日投与から、1ヵ月後には150単位/kgの連日投与に減量された¹¹¹。

腎機能不全、肥満患者（BMI>30kg/m²）、体重が50kg未満の患者、高齢者（70歳以上）、癌患者といった特殊母集団におけるLMWHの安全性および有効性に関しては、限られた証拠しか得られていない¹¹⁶⁻¹¹⁸。3剤のLMWHのうち、重度の腎機能不全患者（クレアチニンクリアランス〔Ccr〕<mL/分）に対する固有の投与勧告が行われているのは、エノキサパリンだけである^{88,119}。メーカー勧告には、Ccrが30mL/分未満の患者に対して、VTE予防にはエノキサパリン30mgを連日皮下注射し、VTE治療には1mg/kgを24時間毎に皮下注射すると明記されている。最近の試験で、中等度および重度の腎機能不全患者においてエノキサパリンの腎クリアランスがそれぞれ31%および44%低下していることが示され、Ccr値が50mL/分未満の患者には減量投与を行うよう著者は提唱するようになった¹²⁰。さらに、Ccrが30~60mL/分の患者の管理には、LMWHの用量を下方修正することを裏付ける証拠も示されている^{121,122}。

委員会は、現在、重度の腎機能不全患者にLMWHを使用する場合に注意し、これらの患者にエノキサパリンを投与する時はメーカーによる使用説明書に従うように勧告している⁸⁸。本母集団におけるダルテパリンおよびチンザパリンの安全性に関しては、限られたデータしか入手されない。委員会も、Ccrが50mL/分未満の患者にLMWHを投与する際にも注意すべきことを示唆する現在の証拠を容認している。腎機能不全患者群に対するLMWH用量調節の問題は、本ガイドラインの2007年版で再評価することとする。

肥満患者における抗凝固剤濃度を治療的範囲に維持・モニタリングすることについての懸念もある。1試験において、BMIが40kg/m²以上の患者にダルテパリン5000単位/日を用いた血栓形成予防を行ったところ、症候性VTEおよび無症候性DVT発現抑制効果がみられなかった¹²³。病的肥満の癌患者には、入院によるUFH投与を考えるべきである。委員会は、各施設が肥満患者向けのLMWH投与アルゴリズムを作成することを提案する。体重が50kg未満の患者に対するLMWH使用のデータは限られているため⁸⁷⁻⁸⁹、委員会は低体重および高齢の患者にもこれらの薬剤を慎重に投与することを推奨する。LMWHはHIT患者にとって禁忌であり、HITの病歴のある患者への使用は、最大限の用心ができる場合に限ること（[VTE予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）。後のセクションで、癌患者におけるLMWHの安全性および有効性を裏付ける臨床証拠を要約する（[VTE予防](#)および[VTE治療](#)のセクションを参照）。

五糖類-特異的Xa因子阻害剤

フォンダパリヌクスはVTEの予防および治療に対してFDA承認を受けている唯一の五糖類である⁸⁶。VTE治療におけるフォンダパリヌクスの長所は、特異的にXa因子を無効にし、ほとんどの患者において抗凝固反応をモニターする必要がなく、HIT関連抗体と交差反応を示さないことなどである^{86,124-127}。しかし、腎機能不全、肥満¹¹⁸またはHIT¹²⁵患者に対するフォンダパリヌクスの使用については十分に規定されていないものの、広い体重範囲の高齢患者のVTE予防における安全性と有効性を裏付ける証拠が示されている¹²²。フォンダパリヌクスの薬理学的特徴は、腎排泄されることおよび半減期が17~21時間と極めて長いことである⁸⁶。メーカーから提供されたフォンダパリヌクスの処方情報には、本剤が重度腎機能不全（Ccr<30mL/分）患者、整形外科手術または腹部手術を受ける体重50kg未満の患者における血栓予防に適用されることに対して禁忌であることが明記されている。高齢患者および中等度の腎機能不全（Ccr<50mL/分）例には、慎重に投与すべきである⁸⁶。NCCN委員会は、重度腎機能不全患者にフォンダパリヌクスを使用しないよう推奨しており、体重50kg未満の患者全員、腎機能不全患者および高齢の患者に対しては慎重投与を勧告している。

未分画ヘパリン

VTE予防には、UFHが皮下投与されるが（低用量ヘパリン）、VTEの治療には静注ヘパリンが用いられる（[表1](#)を参照）。一般手術患者におけるDVT予防において、低用量UFH（5000単位）の1日3回投与（8時間毎）は低用量UFHの1日2回投与より有効であることが示され¹²⁹、癌患者におけるVTE予防に対しても、委員会はこのレジメンを推奨する。VTE治療におけるUFHの初回投与量は体重に基づいて決定され、推奨レジメンは80単位/kgの負荷投与の後18単位/kg/時で点滴投与というものである¹¹⁷。UFH投与を受ける患者は、最初入院し、抗凝固反応のモニターを受けなければならない。ヘパリン生体内変化の主要部位は肝であるため^{90,126,130}、委員会は、UFHをCcr<30mL/分の患者に対する第一選択薬として推奨する。例外として、重度腎機能不全であるが静脈アクセスを持たない患者および治療的用量のUFHを投与したにもかかわらず新たにVTEが診断された患者が挙げられる。UFHはHIT患者に対して禁忌であり、HITの病歴のある患者に対する使用は、極めて慎重に投与される場合に限ること（[VTE予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）。

ワルファリン

ワルファリンはVTEを有する癌患者における選択薬剤である。ワルファリンが慢性抗凝固療法剤として選択された場合、最初はUFH、LMWHまたはフォンダパリヌクスと併用投与すべきであるが、ワルファリン投与が最初DTI投与と重複するHIT治療の場合は除く（[VTE予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）。連日、後に頻回（最低週1回）なINRモニタリングが必要である。ワルファリンは腎機能不全患者に投与しても安全であるが、肝機能不全患者では、ワルファリンに対する反応が増強すると考えられる¹³¹。

直接トロンビン阻害剤

直接トロンビン阻害剤（direct thrombin inhibitor; DTI）については、後述する（[VTE予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）。

機械的装置

連続圧迫装置

連続圧迫装置 (sequential compression device; SCD) の主な利点は、出血リスクを伴わないことである。しかし、欠点として、歩行が妨げられるおそれがあること、ほぼ常時、装置を常に身につけている必要のあることが挙げられる¹⁰⁸。

大静脈フィルター

大静脈フィルター挿入^{132,133}には、VTE リスクの高い患者および抗凝固剤投与が禁忌の VTE 患者に対して PE 予防を行うという大きな長所がある (VTE-F を参照)¹³⁴⁻¹³⁹。しかし、一部の試験では、IVC フィルターを挿入しても DVT は予防されず、DVT 再発リスクが増大した^{138,140,141}。IVC フィルターと抗凝固剤投与を比較する無作為化比較対照試験がひとつだけ実施されている^{138,141}。

VTE 予防

機械的予防

委員会は、出血リスクの如何によらず、癌と診断された入院患者全員に、SCD を用いた機械的予防を推奨する (VTE-1 を参照)。SCD は、出血リスクが高くない場合は抗凝固剤投与を併用して、抗凝固剤投与に対する禁忌が1つ以上ある患者では抗凝固剤を併用せずに適用すること。SCD を確実に連続適用するため、処置を講じること。開放創または動脈不全のある患者では、これらの装置を慎重に使用すること。静脈圧迫を維持するために使用する段階的圧迫ストッキングは SCD の代わりにはなり得ない。

VTE 予防における SCD 使用については、抗凝固剤投与ほど検討されていない¹⁰⁸。機械的予防の有効性に関するデータのほとんどは外科患者群に由来している。例えば、低用量ヘパリン 1 日 3 回投与 (手術の前日に開始し、手術後 7 日間以上継続する) または間欠的空気圧制御式ふくらはぎ圧迫のいずれかを受けている婦人科癌手術患者における VTE 発症率を比較した試験において、2 群間に差は認められなかった¹⁴²。機械的予防法を受け、

抗凝固療法を受けていない高リスク結腸直腸手術患者を対象とした後ろ向き評価から、SCD は術後 VTE 予防に有効であることが示された¹⁴³。しかし、婦人科癌のため腹部手術を受け、空気圧制御式圧迫および早期歩行による VTE 予防が行われた 839 例を対象とした 2 年間にわたる最近の後ろ向き試験の結果から、癌患者における PE 発現頻度 (4.1%) は良性疾患患者 (0.3%) の 14 倍になっていることが示された¹⁴⁴。

予防的抗凝固剤投与

委員会は、活動性の癌と診断され (あるいは癌の存在が臨床的に疑われ)、抗凝固剤投与に対する禁忌を認めない入院患者全員に対して、予防的抗凝固剤投与を行うことを推奨する (カテゴリー1、VTE-1、VTE-C を参照)。この推奨は、入院癌患者が歩き回るだけでは、VTE リスクを十分抑制できないとの仮定に基づく。癌患者の VTE 予防に推奨された抗凝固剤選択肢を表 1 に示す。抗凝固剤は入院期間を通じて投与する。高リスクの癌患者 (癌手術後など) では、退院後の VTE 予防の継続が強く考えられる。

癌患者における VTE 予防のための抗凝固剤投与を比較した試験において、いずれかの特定レジメンが有効性に優れるということはなかった。例えば、腹部または骨盤の選択的大手術後に、VTE 予防のため周術期にエノキサパリン (40mg) の 1 日 1 回投与を受けた癌患者と低用量 UFH の 1 日 3 回投与を受けた癌患者との間で、VTE および出血発現頻度に差は認められなかった¹⁴⁵。さらに、一般手術患者に対する無作為化臨床試験のメタ解析結果から、VTE 予防において、LMWH は UFH と同程度に安全かつ有効であることが明らかになった¹⁴⁶。しかし、婦人科癌手術を受ける高リスク患者における LMWH のダルテパリン (5000 単位の 1 日 1 回投与) と低用量 UFH (5000 単位の 1 日 3 回投与) との VTE 予防効果を比較した最近の非無作為化歴史対照試験の結果から、これらの患者において、ダルテパリン投与レジメンが最適ではないかもしれないことが示された¹⁴⁷。

CVC 関連 VTE の予防については、二重盲検無作為化試験において、エノキサパリンを 6 週間予防的投与した癌患者とプラセボが投与された患者との間で、CVC 関連 VTE 発現頻度に差は認められなかった^{148,149}。よって、

委員会は CVC 患者に対して VTE 予防を推奨しない。

VTE 治療

委員会は、VTE と診断されたところで、抗凝固剤に対する禁忌を示さない癌患者に対して、UFH（静注）、LMWH、場合によってはフォンダパリヌクスの投与（5～7 日間）を直ちに開始することを推奨する。超急性期の治療に引き続き LMWH またはワルファリンの長期投与（DVT の場合 3～6 ヶ月、PE の場合 6～12 ヶ月）を開始する（[表 1](#)、[DVT-2](#)、[DVT-3](#)、[PE-2](#)、[VTE-D](#) を参照）。活動性癌患者または永続性の危険因子を有する患者には、無期限の抗凝固療法を考える。長期間投与薬剤にワルファリンが使用される場合、超急性期治療に用いられる薬剤と同時に投与を開始すること。LMWH は、単剤で（ワルファリンと併用せずに）、抗凝固剤に禁忌を示さない進行または転移癌患者における近位 DVT または PE の治療、また VTE 再発予防のための長期投与薬剤（最大 6 ヶ月）として推奨される。しかし、患者の好みおよび費用といった問題も考慮するべきである。進行性の中心／近位 DVT を特徴とする下肢（ふくらはぎなど）DVT 患者、抗凝固剤に禁忌を示す PE 患者、DVT の治療に十分な抗凝固療法を施行中の PE 患者、あるいは PE の治療に十分な抗凝固剤投与を受けているのに、新たに PE を発現した患者には、IVC フィルターの挿入を考える。処方された抗凝固薬の服薬に不遵守な患者、ベースラインに重度の肺機能不全が認められ、生命の危険を伴う PE の新規出現または再発が生じそうな患者、多発性 PE および慢性肺高血圧が確認されている患者に対しても、IVC フィルターの挿入を考える（[VTE-F](#)）。

超急性期 VTE 治療

VTE の超急性期治療（最低 5～10 日間の初期治療など）に使用される LMWH と UFH の比較を行った無作為化比較対照臨床試験のメタ解析結果から、これら 2 剤の VTE 再発予防効果に統計的有意差は示されなかった¹⁵⁰。血行動態が安定した PE 患者に、フォンダパリヌクスまたは UFH を最低 5 日間投与した無作為化オープン投与試験から、2 剤の VTE 再発予防効果は同等であることが示された¹⁵¹。両投与群において、治療開始後 72 時

間以内にワルファリンの投与が開始され、INR が 2.0 を超えたところで、フォンダパリヌクスまたは UFH による初期治療が中止された。さらに、2 剤に伴う有害事象の発現頻度に差は認められなかった。しかし、本試験に登録された患者のうち癌の既往または活動性癌を有することが特定された患者は約 16% にすぎなかった。現在の証拠から、これら薬剤が癌患者において最も有効で安全な選択薬剤であるということは裏付けられないが、出血リスクの高い患者には、完全に作用を可逆することが可能な UFH が好まれると考えられる¹²⁶（[癌患者における抗凝固剤使用に関連するリスク／相対禁忌](#)および [VTE 治療：反応評価](#)の各セクションを参照）。

長期 VTE 治療

癌患者を対象として、VTE 長期治療に用いられる様々な抗凝固レジメンの有効性および安全性を評価する試験が行われている。1 つの無作為化オープン投与試験（CANTHANOX 試験）において、VTE を有する癌患者 146 例を対象に、LMWH または UFH の超急性期投与後の長期（3 ヶ月）エノキサパリン投与と長期ワルファリン投与が比較された⁹³。本試験の主要評価項目は大出血および VTE 再発を含む複合的結果事象であった。長期エノキサパリンおよびワルファリン投与群のそれぞれ 10.5% および 21.1% で、3 ヶ月以内に大出血または VTE 再発が認められた（ $P=0.09$ ）。2 治療群間に統計的有意差は認められなかったが、ほとんどがワルファリン投与群における出血増大に関係するものであった。

高リスク VTE 患者に対する長期（84 日間）チンザパリン投与と超急性期（5 日間）UFH に続く長期（84 日間）ワルファリン投与を比較する無作為化多施設共同 LITE 試験から、2 群を全体で比較した場合、または癌患者 206 例からなる下位群内で 2 群を比較した場合に、VTE 再発頻度の有意差は報告されなかった⁹⁴。しかし出血性合併症発現頻度はワルファリン投与群全般において有意に高かった。最後に、CLOT 試験では、大多数が転移病変を有する癌患者を対象に、急性近位 DVT、PE または両方が診断された後の超急性期（5～7 日間）ダルテパリンに続く長期（6 ヶ月）経口ワルファリン誘導体投与と長期ダルテパリン投与とが比較された¹¹¹。本試験から、6 ヶ月後の VTE 再発率は、経口抗凝固薬およびダルテパリン投与癌患者に

においてそれぞれ 17% および 9% であった。出血または PE 発現頻度に 2 群間で差は認められなかった。本試験結果から、急性 VTE と診断された転移性疾患の患者において、LMWH を長期抗凝固療法剤として使用することの裏付けが得られる。CLOT 試験の限界として、膝下またはカテーテル関連血栓症の患者がいなかったこと、試験期間が僅か 6 ヶ月であったこと、有効性の差が DVT 再発でしか観察されなかったこと (PE については観察されていない)、これらの結果がダルテパリン以外の LMWH にあてはめることができるかどうか分からないことなどが挙げられる。

ダルテパリンの長期投与を受けた癌患者下位群から、他の VTE 治療群またはプラセボ投与群よりも生存率が上昇することが報告された^{152,153}。例えば、FAMOUS 試験において、ダルテパリンまたはプラセボの投与を受けている VTE のない進行癌患者において生存率に差はみられなかったものの、予後良好な患者に対する部分群解析結果から、1 年生存率はプラセボ投与患者よりもダルテパリン投与患者の方で高いことが示唆された¹⁵³。CLOT 試験に由来する患者に対するポストホック解析からも、転移性疾患患者における 1 年生存率に、長期ダルテパリン投与患者と経口クマリン投与患者とで差が認められないことが示されたが、ダルテパリン投与を受けている転移のない患者下位群における 1 年生存率は、経口的 VTE 治療を受けている同一下位群の患者よりも高かった。この問題に関する推奨を作成する前に、LMWH による未知抗腫瘍効果に対する検討を追加する必要がある。

カテーテル関連 DVT の治療

カテーテル関連 DVT の治療を左右する中心課題は必要か否かに関心を持っていることである ([DVT-3](#)、[VTE-D](#))。カテーテルが不要な場合、あるいはカテーテルは必要であるが、抗凝固剤に対する相対禁忌がある場合、カテーテル関連 DVT に対してカテーテル抜去が推奨される。カテーテルが挿入されている間 (禁忌がない場合) およびカテーテル抜去後 1~3 ヶ月間、抗凝固剤投与が推奨される。カテーテルは必要であるが、DVT 症状が持続する場合、あるいは抗凝固剤投与開始後もクロットが存続する場合、委員会はカテーテルの抜去を推奨する。抗凝固剤投与に対して相対禁忌を示すカテーテル関連 DVT 患者に対して、臨床的に指示されるように、禁忌

の状態に変化がないか追跡を行うこと。抗凝固剤は、禁忌が解決された後に投与することが推奨される。

特定の治療戦略が CVC 関連 VTE の結果に及ぼす作用を検討することを目的とした無作為比較対照試験は報告されていない。CVC 癌患者 444 例を対象として最近行われた前向き試験から、症候性カテーテル関連 DVT の発現頻度は 4.3% であることが示された⁴⁸。カテーテル関連 DVT 患者 19 例のうち 9 例には抗凝固剤だけが投与され、8 例には抗凝固剤投与とカテーテル抜去が行われ、1 例にはカテーテル抜去のみが行われ、1 例にはいずれの処置も行われなかった。抗凝固剤投与期間は明記されていないが、カテーテル関連 DVT の診断から 24 週間後に生存していた 15 例のうち、DVT の症状が残っていた患者は僅かに 2 例であった。

「広範な」DVT の治療

癌患者における「広範な」または救肢が危ぶまれる DVT 治療に関しては、NCCN VTE ガイドライン委員会内で意見が分かれる。委員会は、このような患者に対してカテーテル血栓溶解療法を考えることを勧めている。しかし、この状態は、他のタイプの DVT とは性質が異なるため、現版 VTE ガイドラインにおいて固有の推奨は行わない。

PE の治療

高リスク PE 患者は、急性 PE を発症しており、入院時のリスク層別化評価結果 (心トロポニン血清中濃度、RV 機能など) に異常を認める癌患者と規定する ([PE-2](#) を参照)。この群には、画像検査で広範な PE を認める血行動態不安定な患者と、やや広範な PE を有し、中等度または重度の RV 機能不全を認める安定した患者が含まれる。

抗凝固剤に対して相対禁忌のない患者には、PE と診断された時点で直ちに抗凝固剤投与を開始すべきである。PE の診断と同時にまたは関連データが入手され次第、リスク評価を行う。医師は、高リスク PE 患者の癌の状態を考えてから、患者の出血リスク評価と同時に血栓溶解療法や肺塞栓摘出術の適用を考えるべきである。さらに、この患者群には IVC フィルター

を考慮すること。

任意抽出の急性 PE 患者を対象とした無作為化比較対象臨床試験 9 試験のメタ解析から、血栓溶解療法がヘパリン静注を用いた抗凝固療法より死亡率抑制作用または PE 再発抑制作用に優れるという事は示されず、血栓溶解療法により出血リスクが増大した¹⁵⁴。同じ臨床試験 9 試験に対する別なメタ解析から、血栓溶解療法を受けている患者では、ヘパリン静注を受けている患者より、PE 再発/死亡という複合的エンドポイントが認められにくいことが示された。しかし、PE 再発率の差だけでは、統計的有意性が認められず、出血リスクは血栓溶解療法を受けている患者において増大していた¹⁵⁵。

血行動態が安定していて、やや広範な急性 PE および肺高血圧または RV 機能不全がある患者に対する、ヘパリン+アルテプラゼまたはヘパリン+プラセボを 2 時間投与する無作為化プラセボ対照 MAPPET-3 試験において、入院中の死亡率に差は認められなかった。しかし、臨床症状が不安定なことによる治療拡大は、後者の群で有意に増えた¹⁵⁶。急性 PE 患者に対する肺塞栓摘出術の適用について検討した最近の試験から、RV 機能不全を特徴とする血行動態が安定または不安定な急性 PE 患者に対して、本処置を適用することが裏付けられる¹⁵⁷⁻¹⁵⁹。これらガイドラインに対して考えるべき重要なことは、急性 PE 患者の治療を目的とした血栓溶解療法または塞栓摘出手術の適用を検討したこれら試験のいずれも、特に癌患者の治療を扱ったものではないということである。

ACCP は、ほとんどの PE 患者に対して、血栓溶解療法または肺塞栓摘出術を適用しないように推奨しているが、血行動態が不安定で、出血リスクが高くない大規模 PE を有する患者など、一部の患者には血栓溶解療法の適用を提案している。ACCP は、突発的な事態により血栓溶解療法を実施できない一部の危篤患者に対して、肺塞栓摘出術の適用を提案している⁷⁰。

表在性血栓静脈炎

抗炎症剤、温湿布および患肢挙上、表在性血栓静脈炎の初期治療に推奨

されている (DVT-1、VTE-D)。血小板数が 20,000 未満～50,000/ μ L あるいは重度血小板機能不全の患者には、アスピリンおよび非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) を避けるべきである。抗炎症剤は表在性血栓静脈炎症状の治療だけに推奨され、DVT 予防のためではない。

表在性血栓静脈炎の臨床的意味、VTE への進行、抗凝固剤が経過に及ぼす作用を検討した試験は、ほんの僅かではない^{160,161}。大伏在静脈の表在性血栓静脈炎患者 60 例を前向きに観察したところ、6 ヶ月の追跡期間における DVT および表在性血栓静脈炎を合わせた発現頻度は、高用量ヘパリン (12,500IU を 1 週間、その後 10,000IU) を 1 日 2 回、4 週間皮下投与した患者の方で、低用量 (5000IU) ヘパリンを 4 週間投与した患者より低かった¹⁶²。LMWH、NSAID またはプラセボを 1 日 1 回、8～12 日間投与して、表在性血栓静脈炎の臨床経過に及ぼす作用を検討するパイロット試験から、投与群とプラセボ群との間に、DVT への進行に関して有意差はみられなかった¹⁶³。しかし、プラセボと比較して、いずれの実薬投与によっても DVT および表在性血栓静脈炎の複合発現率は低下したが、実薬投与群間に有意差は認められなかった。このことから、投与期間を延長する必要のあることが示されると考えられる。

よって、合併症がなく、自己限定的な経過をたどる表在性血栓静脈炎に対して、委員会は予防的抗凝固薬投与を推奨しない。症状の進行を認める表在性血栓静脈炎患者には、抗凝固療法 (静注 UFH または LMWH を最低 4 週間) を考えるべきである。超急性期治療の後、ワルファリンを用いた抗凝固療法も選択肢となる。

VTE 治療：反応評価

一部抗凝固薬による凝固能の変化を集中的にモニタリングすることは、癌患者において特に重要である (VTE-D を参照)¹¹⁸。NCCN VTE ガイドラインの抗凝固剤反応モニタリングに関する推奨事項は、施設固有の書面による SOP と取り替えても差し支えない。

UFH

ヘパリンはアンチトロンビンを増強することによって、血液凝固系に間接的に作用し、トロンビンおよびXa因子、ならびに、やや作用は劣るものの他の血液凝固因子に対する抑制を促進する^{117,164}。aPTTは、内因子および共通の血液凝固経路が機能する全般的能力を評価するパラメータで、特にトロンビン阻害薬に対する感度が高い^{117,165}。ゆえに、VTE治療におけるUFHの有効性および安全性はaTTP測定によって検討されることが最も多く、至適aPTT範囲の確定に依存する^{117,128,166}。UFHを投与する場合、委員会は、aPTT治療的範囲を対照値（すなわち、当該患者におけるaPTTベースライン値）の2.0~2.9倍という固定値で推奨する。米国病理学会（College of American Pathologists; CAP）およびACCPが勧告するように、aPTT治療的範囲をヘパリン濃度0.3~0.7IU/mL（抗Xa因子色素法によって求める）に対して定期的に較正することが勧められる^{117,166}。過度の抗凝固反応が生じるリスクは低いため、予防的UFH皮下投与後のモニタリングは一般的に行われない¹⁶⁴。

LMWH および五糖類（フォンダパリナクス）

LMWHは、Xa因子および、多少劣るもののトロンビンに対するアンチトロンビンの阻害活性を強化することによって作用する¹¹⁷。フォンダパリナクスは合成間接的Xa因子阻害剤で、こちら、アンチトロンビン阻害を強化することによって作用する¹²⁴。LMWHまたはフォンダパリナクスが凝固能に及ぼす作用を検討するには、aPTTではなく、Xa因子阻害を測定する必要がある。なぜならば、LMWHまたはフォンダパリナクスによるトロンビン阻害作用は、それぞれ弱いまたは皆無だからである^{86,117}。しかし、LMWHまたはフォンダパリナクス投与をモニターおよび調整するためのXa因子利用に関しては、ほんの限られたデータしかなく、これら薬剤は用量反応を予測しやすいため、LMWHまたはフォンダパリナクス投与患者のモニタリングは行われないことが多い^{117,126}。一般に委員会は、腎機能不全患者および極端な体重を有する患者（先述のとおり）に対するLMWHおよびフォンダパリナクスの使用について、綿密なモニタリングではなく、使用の制限を推奨する。長期間にわたりLMWHの投与を受けている体重が極めて大きい患者（150kg超）といった一部の症例におけるXa因子抑

制を測定することの有用性については、委員会の意見が分かれた。

DTI

レピルジン、アルガトロバンおよびビバリルジンはトロンビンを直接阻害する。ゆえに、これら薬剤が凝固能に及ぼす作用は、aPTT測定によって評価できる。ただし、その結果は個々のDTIおよび使用されたaPTT測定試薬によって影響を受ける¹⁶⁴。レピルジン、アルガトロバンおよびビバリルジンをを用いた場合に推奨される目標aPTT範囲は、対照のそれぞれ1.5~2.0倍、1.5~3.0倍および1.5~2.5倍である。レピルジンにおける対照の1.5~2.0倍というaPTT範囲は、メーカーが明記した値より低い。最近の試験で、軽度の腎機能不全患者においても、本剤が蓄積する可能性のあることが示されており、さらに頻回なaPTTモニタリングと低い目標aPTT範囲が必要となる^{167,168}。

ワルファリン

ワルファリンの投与量は極めて変わりやすく、個々の患者に対する治療的ワルファリン投与量を決定するには、外因性および共通の血液凝固経路の評価ができるINR（正常PT平均値に対するPTの比率）の綿密なモニタリングが必要である¹⁶⁴（[癌患者における抗凝固剤投与に伴うリスク／相対禁忌](#)のセクションを参照）。委員会は、VTE治療における目標INRを2.5（範囲：2.0~3.0）とすることを推奨する。この範囲はACCP勧告と一致する⁷⁰。HITの管理において、DTIからワルファリンに移行する際は、全てのDTI（特にアルガトロバン）がINRを延長させるため、慎重を期すること^{164,169}（[VTE予防および治療にまつわる問題](#)のセクションを参照）。

抗凝固活性の可逆性

UFHの抗凝固作用は、硫酸プロタミンによって完全に回復し、LMWHは硫酸プロタミンによって一部拮抗されるが、本剤は重度低血圧またはアナフィラキシー様反応を引き起こしうるため、慎重に使用しなければならない^{87-90,117}。Xa因子またはトロンビンに対する特異的阻害剤の活性を直接可逆させる薬剤は入手できないが、組み換えヒトVIIa因子静注はLMWH、DTIおよびフォンダパリナクスによる作用を回復させる上で有用である¹⁷⁰。

多くの場合、ワルファリンの作用はビタミンKの経口投与によって可逆できる¹³¹。ワルファリンによる作用を速やかに中和できる代替薬として、静注ビタミンK、新鮮凍結血漿および凝固因子濃縮液などが挙げられる。これらは重篤または生命の危険を伴う出血の回復および出血リスクを伴う侵襲的処置を受ける患者への迅速対策に使用される。

VTE 予防および治療にまつわる問題

HIT の診断および管理

HIT に関する固有のガイドライン推奨事項は、ACCP (http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/126/3_suppl/311S) から入手できる¹²⁵。HIT は、ヘパリン製剤に対する比較的一般的な免疫反応によって引き起こされる (VTE-G を参照)。ある薬局主体の調査において、ヘパリン投与患者の 0.2% が HIT を発現した。ただし、ヘパリンが 4 日以上投与された患者における HIT 発現頻度は 1.2% であった¹⁷¹。別な試験で、UFH が投与された患者の 2.7% が HIT を発現した¹⁷²。ヘパリンとの複合体 (complexion) に続いて形成される血小板第 4 因子抗体によって血小板減少が生じ、場合によっては、免疫複合体が血小板受容体に結合し、引き続く血小板/凝固カスケードが活性化された後に血栓症が生じる^{125,168}。HIT を示す臨床的証拠として、注入部位における壊死病変の形成、動脈血栓塞栓症合併症および VTE の発現などが挙げられる^{173,174}。最も典型的な例として、ヘパリン製剤を 4~14 日間投与した後または 2 週間以内にヘパリン製剤の投与を受けたことがある患者に、HIT が生じる。ヘパリン製剤初回投与後 2 日以内に生じる即時発現型 HIT およびヘパリン中止から数日後または数週間後に生じる遅延発現型 HIT は少ない。

癌患者では HIT および HIT 関連 VTE を発症するリスクが高いということが示されている¹⁷⁵。HIT は、LMWH および UFH の両薬剤の使用によって生じる。過去にヘパリン製剤の投与を受けたことがあり、ヘパリン製剤の投与を受けている患者において、HIT が高頻度に観察されてきた¹⁷⁶。一部試験結果から、HIT の発現頻度は LMWH と UFH でほぼ同じであることが示されているが^{176,177}、他の試験からは UFH 投与患者よりも LMWH 投与

患者の方で HIT 発現頻度の低いことが示唆されている^{172,178}。

委員会は、UFH または LMWH を用いた抗凝固療法を受けている患者に対して、ベースライン、その後はそれぞれ毎日または 3~5 日毎に 2 週間、血小板モニタリングを行うことを推奨する。HIT 抗体の有無についての検査は、血小板数が 50% 以上減少した後、あるいは他の HIT 臨床所見が認められてから開始すること (VTE-G を参照)。HIT の超急性期管理として、ヘパリン製剤の投与中止および DTI の投与などが行われる (推奨投与方法については、HIT 治療のための抗凝固剤のセクションおよび表 1 を参照)。これらの処置は、HIT が臨床的に強く疑われる場合は、HIT 抗体検査結果が得られる前に行なうことが推奨される。HIT 発症中は血小板輸血を行ってはならない。血小板数が回復したところで (例えば、>100,000~150,000/ μ L)、ワルファリン投与を開始する。血小板数回復後、目標 INR が達成され、最低 2 日間持続するまで、最低 5 日間はワルファリンを DTI と重複させ、血小板数が安定し、症候性血栓症がコントロールされたところで、DTI を中止する^{125,168}。委員会は、HIT 患者に対して超音波による定期的スクリーニングを推奨し、HIT に関連して無症候性 DVT を発現した患者には、1 ヶ月を超えるワルファリン投与を推奨する。

HIT 治療のための抗凝固剤

アルガトロバンおよびレピルジンはいずれも直接トロンビン阻害剤で、FDA によって HIT の超急性期治療への適用が承認されている^{179,180}。アルガトロバンは主に肝で代謝され、肝機能不全患者におけるクリアランス遷延が観察されている¹⁷⁹。レピルジンは、主に腎排泄され、腎機能不全例において、腎機能傷害の程度に依存して、蓄積することが考えられる¹⁸⁰。臓器機能不全および HIT の危篤患者の治療に用いられる抗凝固薬の治療的投与レジメンは、メーカーが推奨する投与方法を下回ることが多く、頻回なモニタリングを必要とする。ごく最近、Greinacher と Warkentin¹⁶⁸ が、標準的投与方法ほど積極的ではないレピルジンの投与方法を勧告し、他試験からこのレジメンの使用が支持されている^{167,181}。同様に、もうひとつの DTI であるビバルルジンについても¹⁸²、HIT の治療¹⁸³ならびに肝や腎機能不全のある HIT 患者¹⁸⁴ に対する適応外使用の場合に、投与方法の変更が提案さ

れている (表1)。

HIT 治療において、異なる DTI 間で対の比較を行った試験は公表されていない。治療選択においては、HIT 超急性期治療に用いられる薬剤の臨床試験および快適さを考慮すべきである。委員会は、アルガトロバンおよびレピルジンを HIT の第一選択薬として推奨する。肝不全および腎機能不全患者に対して、それぞれアルガトロバンおよびレピルジンの使用を回避すること。

委員会は、発症中の HIT 治療に対するフォンダパリヌクスの適応外使用の禁止を勧告する。ただし、HIT の既往を有する患者^{127,185} または最近 HIT を発現し、既に回復している患者、ワルファリン投与で安定を得るには至っていないが、退院準備が整っている患者に対する VTE 予防薬とみなしても差し支えない (これ以外のフォンダパリヌクス使用に関する推奨事項については、[癌患者における VTE 予防や治療のための VTE 治療法](#)を参照)。

HIT 血栓症では、ワルファリンによるプロテイン C 阻害によって皮膚壊死や壊疽が生じるおそれがあるため、HIT 治療において、ワルファリンは、血小板数が回復するまで投与を開始してはならない¹⁸⁶。

抗凝固剤投与を差し控える：治療を行わないという決断を下すに当たって考慮する要素

侵襲的または攻撃的な介入を実行できるか否かが、癌患者における VTE の予防および治療で考えるべき唯一の要素ではない ([VTE-E](#))。介入のリスクおよび成功する見込みも考慮すること。抗凝固剤投与を行う前に考慮すべき要素として、患者における癌の状態、患者の拒否、ならびに腫瘍に対する介入が予定されていない場合は治療上の利益がないこと、症状緩和における有益性がないこと、抗凝固療法によって過度の負担が生じるか否かなどが挙げられる。同様に、これらの点について熟慮することは、VTE 治療を差し控える、または中止することを決断する上でも極めて重要である。

要約

癌患者は VTE リスクが高いことを認識することが、癌患者における VTE 発現を予防し、VTE を早期発見するための第一段階である。NCCN 委員会は、禁忌を示さないかぎり、入院中の癌患者全員に VTE 血栓症予防を行うことを推奨している。また、癌患者に対して臨床的に VTE を疑うレベルを高く保つようにすることも力説している。VTE が疑われる癌患者に対して、慎重な評価および追跡を行うこと、VTE と診断された患者に対しては、患者における癌の状態および治療のリスク/ベネフィットを考慮した後、迅速な治療およびフォローアップを行うことが推奨される。

今後の方向

NCCN VTE ガイドラインの 2007 年版に向けて、さらに以下の問題について再検討を行う。

1. 外来癌患者に対する VTE 予防および治療の推奨
 - a. 長期 (外来) VTE 予防
 - b. 長期 (外来) VTE 治療
 - VTE の既往を有する活動性癌患者に対して、無期限の治療を実施することの可否について議論する。
 - 長期 (特に 6 ヶ月超) 投与薬剤としてのワルファリンと LMWH の長所を比較検討する。
2. 臓器別の血栓症：腹腔内および胸腔内の血栓
3. 大静脈フィルター：一時的か永続的か
4. PE を有する癌患者に対する血栓溶解療法
 - a. 機能に及ぼす作用
 - b. 死亡率に及ぼす作用
 - c. 使用に伴う発病
 - d. 「広範な」DVT の治療
5. 癌患者母集団をさらに層別化する
 - a. 内科患者と外科患者
 - b. 術前患者と術後患者

- c. 腎機能不全患者
- 6. 相対リスク評価ツールを用いたスクリーニング
- 7. 長期監視
- 8. 研究課題
 - a. VTE 予防および治療の治療的成功
 - b. NCCN VTE ガイドライン導入による癌患者管理における変化

NCCN 静脈血栓塞栓症ガイドライン委員会への開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援を受け、議長事務局や諮問委員会に参加し、株主所有権または特許を有する会社、財団や資金援助団体の名前の開示を行った。本委員会の委員は、Amgen、Celgene、エーザイ株式会社、GlaxoSmithKline、Sanofi-Aventis および Zycare から支援を受けたことを明らかにした。業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの利害の対立も、いずれかの委員の委員会審議への参加を不許可とする十分な理由とはならないと考えた。

表 1

活動性癌患者における抗凝固剤使用に関する勧告：用法、用量および期間 *

抗凝固剤	薬物クラス	VTE 関連の用法	VTE 予防の場合の用法用量	VTE 予防の場合の投与期間	VTE 治療の場合の用法用量	VTE 治療の場合の投与期間
未分画ヘパリン (UFH) †	抗トロンビン作用増強剤 (トロンビンおよび Xa 因子阻害剤)	予防及び治療	5000 単位を 1 日 3 回皮下投与	入院から退院まで *	80 単位/kg を負荷投与後、18 単位/kg/時。目標 aPTT 値は対照の 2.0~2.9 倍。	初期治療 § に引き続きワルファリン (下記参照) または LMWH いずれかの長期投与 // を行う
ダルテパリン ¶ **	抗トロンビン作用増強剤 (Xa 因子阻害および一部トロンビン阻害)	予防及び治療	5000 単位を連日皮下投与	入院から退院まで *	200 単位/kg を連日皮下投与 * *	初期治療 § に引き続きワルファリン (下記参照) または LMWH いずれかの長期投与 // を行う
エノキサパリン ¶ **	抗トロンビン作用増強剤 (Xa 因子阻害および一部トロンビン阻害)	予防及び治療	40mg を連日皮下投与 (Ccr < 30mL/分の患者には 30mg を連日皮下投与)	入院から退院まで *	1.0mg/kg を 12 時間毎に皮下投与 (Ccr < 30mL/分の患者には、24 時間毎に 1.0mg/kg を皮下投与)	初期治療 § に引き続きワルファリン (下記参照) または LMWH いずれかの長期投与 // を行う
チンザパリン ¶ **	抗トロンビン作用増強剤 (Xa 因子阻害および一部トロンビン阻害)	予防及び治療	4500 単位を連日皮下投与または 75 単位/kg を連日皮下投与	入院から退院まで *	175 単位/kg を連日皮下投与 * *	初期治療 § に引き続きワルファリン (下記参照) または LMWH いずれかの長期投与 // を行う
フォンダパリヌクス † †	特異的 Xa 因子阻害剤	予防及び治療	2.5mg を連日皮下投与	入院から退院まで *	用量は体重に基づく : 5.0mg (50kg 未満)、7.5mg (50~100kg)、10mg (100kg 超) を連日皮下投与	初期治療 § に引き続きワルファリン (下記参照) または LMWH いずれかの長期投与 // を行う
ワルファリン § §	ビタミン K 拮抗薬	治療 (長期 //)	該当せず	該当せず	2.5~5.0mg/日から開始し、その後は INR に基づき用量を決定する。目標 INR は 2.0~3.0。	UFH、LMWH またはフォンダパリヌクスによる初期投与後 § に長期投与 //、HIT に対する初期治療後に長期投与 //
アルガトロバン // //	直接的トロンビン阻害剤	HIT を伴う (または伴わない) 血栓症の治療	該当せず	該当せず	2.0 µg/kg/分で静注点滴投与。目標 aPTT 値は対照の 1.5~3.0 倍。¶ ¶	HIT に対する、ヘパリン製剤投与中止後の初期治療。血小板数が回復したところでワルファリンを開始する。DTI とワルファリンは、目標 INR に到達するまで、最低 5 日間は重複させる。

(続く)

抗凝固剤	薬物クラス	VTE 関連の使用法	VTE 予防の場合の用法用量	VTE 予防の場合の投与期間	VTE 治療の場合の用法用量	VTE 治療の場合の投与期間
レピルジン***	直接的トロンビン阻害剤	HIT を伴う（または伴わない）血栓症の治療	該当せず	該当せず	0.1mg/kg/時で静注点滴投与。目標値は対照の 1.5～2.0 倍。	HIT に対する、ヘパリン製剤投与中止後の初期治療。血小板数が回復したところでワルファリンを開始する。DTI とワルファリンは、目標 INR に到達するまで、最低 5 日間は重複させる。
ビバリルジン	直接的トロンビン阻害剤	HIT を伴う（または伴わない）血栓症の治療 †††	該当せず	該当せず	0.15～0.20mg/kg/時で連続静注点滴投与（特に、臓器不全患者では、減量が必要と考えられる。用量調節後 4～6 時間後に、目標 aPTT（対照の 1.5～2.5 倍）に調節。）	HIT ††† に対する、ヘパリン製剤投与中止後の初期治療と考える。血小板数が回復したところでワルファリンを開始する。DTI とワルファリンは、目標 INR に到達するまで、最低 5 日間は重複させる。

*用量は、適応外使用の場合およびレピルジンの用量を除き、各薬剤の添付文書に従ってリストする。

† HIT が存在する場合、中止する。

‡ 2007 年版の NCCN VTE ガイドラインは、長期外来予防期間についての推奨を加える。

§ 超急性期＝5～7 日間。

// 長期投与期間は、DVT の場合 3～6 ヶ月、PE の場合 6～12 ヶ月と規定する（最初の血栓症が自然に発現した場合や癌が活動性の期間は、これらの範囲を超えて治療を継続することを考える）。

¶ LMWH

**腎機能不全患者では、慎重に使用する。

†† 急性期治療の後、減量して長期投与しても差し支えない。

‡‡ 重度腎機能不全患者では、回避する。

§ § 長期投与に使用する場合、HIT の場合を除き、初期治療薬に追加して、ワルファリン投与を開始する。

// // 肝不全患者には使用しない。

¶ ¶ 添付文書によると、中等度肝機能不全患者に対する初期投与量は、0.5 μg/kg/分の静注点滴投与である。

***腎機能不全患者には使用しない。

††† HIT 治療の場合、適応外。

参考文献

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-490.
2. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-579.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Vol 3. 2nd ed. Paris: J B Bailliere; 1865:654-712.
4. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost*. 1997;78:1316-1318.
5. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-1248.
6. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica*. 1999;84:437-445.
7. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:439-456.
8. Bick RL. Cancer-associated thrombosis: focus on extended therapy with dalteparin. *J Support Oncol*. 2006;4:115-120.
9. Hans-Martin M, Otten B, Mathijssen J, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. *Arch Intern Med*. 2004;164:190-194.
10. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125: 1-7.
11. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-291.
12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159:445-453.
13. Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-1850.
14. Martino MA, Williamson E, Siegfried S, et al. Diagnosing pulmonary embolism: experience with spiral CT pulmonary angiography in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2005;98:289-293.
15. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.
16. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*. 2003;8:381-388.
17. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57:1254-1257.
18. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based

- case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-815.
19. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-722.
 20. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest.* 2005;128:2576-2580.
 21. Ogren M, Bergqvist D, Wahlander K, et al. Trousseau's syndrome - What is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost.* 2006;95:541-545.
 22. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-464.
 23. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer.* 2000;89:640-646.
 24. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:1310-1318.
 25. Andtbacka RH, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg.* 2006;243:96-101.
 26. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17-I21.
 27. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989;320(8):479-484.
 28. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1673-1682.
 29. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118:555-568.
 30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652-1662.
 31. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation.* 8 2005;111:650-656.
 32. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281:2189-2197.
 33. Leaf AN, Prokert K, Corcoran C, et al. Phase III study of combined chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer (ECOG 3882): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Med Oncol.* 2003;20:137-146.
 34. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-1712.
 35. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:

- principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
36. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164:1965-1976.
37. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*. 2002;100:1168-1171.
38. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354:2079-2080.
39. Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients with immunomodulatory drug combinations. *Thrombo Haemost.* 2006;95:924-930.
40. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822-2829.
41. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137:955-960.
42. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:297-303.
43. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-3488.
44. Moss JF, Wagman LD, Riihimaki DU, Terz JJ. Central venous thrombosis related to the silastic Hickman-Broviac catheter in an oncologic population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989;13:397-400.
45. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med*. 1997;157:57-62.
46. Baarslag HJ, Koopman MM, Hutten BA, et al. Long-term follow-up of patients with suspected deep vein thrombosis of the upper extremity: survival, risk factors and post-thrombotic syndrome. *Eur J Intern Med*. 2004;15:503-507.
47. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:3665-3675.
48. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-1408.
49. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23:2655-2660.
50. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-977.
51. Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica*. 2006;91:64-70.
52. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JC, Buller HR. The prognostic value

- of the D-dimer test in cancer patients treated with and without lowmolecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1531-1533.
53. Di Nisio M, Rutjes AW, Buller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4:52-57.
54. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1239-1242.
55. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2001;115:140-144.
56. Vermeer HJ, Ypma P, van Strijen MJ, et al. Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D-Dimer PLUS for the quantitative determination of D-dimer. *Thromb Res.* 2005;115:381-386.
57. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004;109[suppl 1]:I9-I14.
58. US Department of Health and Human Service: Agency for Healthcare and Research and Quality. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evidence Report/Technology Assessment. 2003;Number 68.
59. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1998;128:1-7.
60. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, et al. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging.* 2004;28:439-444.
61. Male C, Chait P, Ginsberg JS, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemos.* 2002;87:593-598.
62. Gaitini D. Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:289-297.
63. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109(12 Suppl 1):I15-21.
64. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:457-462.
65. Fraser DG, Moody AR, Davidson IR, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. *Radiology.* 2003;226:812-820.
66. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2006; [April 21, epub ahead of print].
67. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med.* 2002;136:865-872.

68. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation*. 2002;106:1874-1880.
69. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation*. 2004;110:1605-1611.
70. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-428S.
71. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993;189:133-136.
72. Costantini M, Bossone E, Renna R, et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J*. 2004;5:214-216.
73. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports. *Chest*. 1997;111:537-543.
74. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*. 2004;230:329-337.
75. Czekajka-Chehab E, Drop A, Terlecka B, et al. Indirect CT venography of the abdominal cavity and lower limbs in patients with the suspicion of pulmonary embolism—indications, technique, diagnostic possibilities. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]*. 2004;59:508-518.
76. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:3276-3280.
77. Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM, Bureo-Dacal P, Perez-Miranda M. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med*. 2005;12:129-131.
78. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-1268.
79. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-2194.
80. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777-1781.
81. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:e28-32.
82. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. 2001;85:628-634.
83. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-1579.
84. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism

- based on biomarkers and echocardiography. *Circulation*. 2005;112:1520-1521.
85. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-552.
86. Package Insert. Fondaparinux [Arixtra[®]]. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline, May 2005.
87. Package Insert. Tinzaparin [Innohep[®]]. Wilmington, DE. DuPont Pharma, July 2000.
88. Package Insert. Enoxaparin [Lovenox[®]]. Bridgewater, NJ. Aventis Pharmaceuticals Inc. November 2005.
89. Package Insert. Dalteparin [Fragmin[®]]. Kalamazoo, MI, Pharmacia & Upjohn Company, March 2004.
90. Package Insert. Heparin Sodium Injection, USP. Deerfield, IL. Baxter Healthcare Corp. December 2004.
91. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;295:1050-1057.
92. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078-3083.
93. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of lowmolecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729-1735.
94. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, et al. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium [abstract]. Presented at the 19th meeting of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). December 9, 2002.
95. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279:657-662.
96. Bona RD, Hickey AD, Wallace DM. Warfarin is safe as secondary prophylaxis in patients with cancer and a previous episode of venous thrombosis. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:71-73.
97. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, et al. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:64-67.
98. Aronson J. Serious drug interactions. *Practitioner*. 1993;237:789-791.
99. Lacey CS. Interaction of dicloxacillin with warfarin. *Ann Pharmacother*. 2004;38:898.
100. Shah HR, Ledbetter L, Diasio R, Saif MW. A retrospective study of coagulation abnormalities in patients receiving concomitant capecitabine and warfarin. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;5:354-358.
101. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5:175-180.

102. Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:361-372.
103. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005;93:872-875.
104. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:433-451.
105. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1668-1674.
106. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-1312.
107. Hirsh J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 2001;134:409-417.
108. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
109. Vanscoy GL, Rihn TL, Groce JB. Therapeutic interchange: a consensus panel's view of LMWHs. *Value in Thrombosis Management*. 2001;2:1-7.
110. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2005;165:733-738.
111. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-153.
112. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs*. 2004;64:1479-1502.
113. Planes A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement--comparison between two lowmolecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost*. 1999;81:22-25.
114. Nutescu EA, Shapiro NL, Feinstein H, Rivers CW. Tinzaparin: considerations for use in clinical practice. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1831-1840.
115. Neely JL, Carlson SS, Lenhart SE. Tinzaparin sodium: a lowmolecular-weight heparin. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:1426-1436.
116. Vanscoy GL, Rihn TL, Koerner PH, Niccolai CS. Contemporary anticoagulant therapy in special populations. *Value in Thrombosis Management*. 2005;6:1-7.
117. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
118. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? *Cleve Clin J Med*. 2005;72 Suppl 1:S37-42.

119. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002;105:225-231.
120. Hulot JS, Montalescot G, Lechat P, et al. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:542-552.
121. Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J.* 2004;148:582-589.
122. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-329.
123. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial *Arch Intern Med.* 2005;165:341-345.
124. Ansani NT. Fondaparinux: the first pentasaccharide anticoagulant. *P&T.* 2002;310-317.
125. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):311S-337S.
126. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood.* 2005;106:4027-4033.
127. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005;105:139-144.
128. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1094-1096.
129. Clagett GP, Reish RS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208:227-240.
130. Chindemi PA, Klement P, Konecny F, et al. Biodistribution of covalent antithrombin-heparin complexes. *Thromb Haemost.* 2006;95:629-636.
131. Package Insert. Warfarin [Coumadin®]. Princeton, NJ. Bristol-Myers Squibb Co. April 2005.
132. Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991;109:12-15.
133. Cohen JR, Grella L, Citron M. Greenfield filter instead of heparin as primary treatment for deep venous thrombosis or pulmonary embolism in patients with cancer. *Cancer.* 1992;70:1993-1996.
134. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood.* 2000;95:3669-3677.
135. Streiff MB. Vena caval filters: a review for intensive care specialists. *J Intensive Care Med.* 2003;18:59-79.
136. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. *Arch Intern Med.* 2004;164:1541-1545.
137. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava

- filters: so far so weak. *Chest*. 2002;122:963-967.
138. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-422.
139. Brender E. Use of emboli-blocking filters increases, but rigorous data are lacking. *JAMA*. 2006;295:989-990.
140. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164:1653-1661.
141. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:409-415.
142. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1146-1154.
143. Ramirez JI, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C, et al. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg*. 2003;69:941-945.
144. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 2006;107:666-671.
145. Berqvist D, ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg*. 1997;84:1099-1103.
146. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88:913-930.
147. DeBernardo RL, Jr., Perkins RB, Littell RD, et al. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1006-1011.
148. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:4057-4062.
149. Levine M, Kakkar AK. Catheter-associated thrombosis: thromboprophylaxis or not? *J Clin Oncol*. 2005;23:4006-4008.
150. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160:181-188.
151. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-1702.
152. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of

- low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23:2123-2129.
153. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004;22:1944-1948.
154. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1660-1667.
155. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based metaanalysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:2537-2541.
156. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-1150.
157. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105:1416-1419.
158. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018-1023.
159. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, et al. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:307-313.
160. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:10-17.
161. van Weert H, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract*. 2006;55:52-57.
162. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica*. 2002;87:523-527.
163. The Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecularweight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1657-1663.
164. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation*. 2005;112:e53-e60.
165. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med*. 2001;161:385-391.
166. Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecularweight heparin. *Ann Intern Med*. 2003;138:720-723.
167. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood*. 2004;104:3072-3077.
168. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and

- prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *Thromb Res.* 2006;118:165-176.
169. Gosselin RC, Dager WE, King JH, et al. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:593-599.
170. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol.* 2004;41(1 Suppl 1):65-69.
171. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2000;20:974-980.
172. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332:1330-1335.
173. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest.* 2005;127:1857-1861.
174. Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005;94:132-135.
175. Opatrny L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2004;76:240-244.
176. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood.* 2005;106:3049-3054.
177. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2003;121:786-792.
178. Pouplard C, May MA, Lochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 1999;99:2530-2536.
179. Package Insert. Argatroban. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline, 2005.
180. Package Insert. Lepirudin [Refludan®]. NJ, Berlex, October 2002.
181. Kiser TH, Jung R, MacLaren R, Fish DN. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1736-1745.
182. Package Insert. Bivalirudin [Angiomax®]. Bedford, OH. Ben Venue Laboratories. 2004
183. Francis JL, Drexler A, Gwyn G, Moroosse R. Successful use of bivalirudin in the treatment of patients suspected, or at risk of, heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2004;104:Abstract 4077.
184. Kiser KH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy.* 2006;26:452-460.

185. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*. 2005;106:3791-3796.
186. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164:66-70.