

ORIGINAL ARTICLE

静脈血栓塞栓症を合併した原発性肺癌患者の臨床的検討

杉野圭史¹・磯部和順¹・菊地 直¹・村松陽子¹・
佐野 剛¹・高井雄二郎¹・本間 栄¹

Clinical Analysis of Lung Cancer Associated with Venous Thromboembolism

Keishi Sugino¹; Kazutoshi Isobe¹; Naoshi Kikuchi¹; Yoko Muramatsu¹;
Go Sano¹; Yujiro Takai¹; Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The aim of this study was to assess the characteristic clinical features of lung cancer associated with venous thromboembolism (VTE). **Patients and Methods.** We conducted a retrospective study of 12 patients who were diagnosed as having lung cancer associated with VTE between April 2003 and April 2007. Clinical features, treatments and prognoses were evaluated. **Results.** Among 230 patients with lung cancer, 12 patients (8 men, 4 women; mean age 66.1 years) were given a diagnosis of having VTE (5.2%). Of these 8 were adenocarcinoma, 2 squamous cell carcinoma, and 2 small cell lung cancer. All patients received chemotherapy, 4 received long-term corticosteroid therapy, 6 had prolonged immobility and 1 had deep vein thrombosis. Anticoagulants were given to 11 patients, with improved outcome in 6, while the condition deteriorated in 4 and was unchanged in 1. Causes of death were lung cancer in 7, pulmonary thromboembolism in 3 and other disorders in 2, respectively. Median survival in stage III and IV lung cancer with VTE was significantly worse than that in lung cancer not associated with VTE (35 weeks vs. 49 weeks; $p < 0.008$). **Conclusion.** Lung cancer associated with VTE has a poor prognosis, and is frequently resistant to anticoagulants and chemotherapeutic agents.

(JLCC. 2009;49:151-156)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Venous thromboembolism, Pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, Prognosis

Reprints: Keishi Sugino, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: keishi_sugino@ybb.ne.jp).

Received October 6, 2008; accepted November 25, 2008.

要旨 — **目的.** 原発性肺癌と静脈血栓塞栓症の合併例に関する臨床的特徴を明らかにする。 **対象および方法.** 2003年4月から2007年4月までに当科に入院した静脈血栓塞栓症を合併した原発性肺癌12症例を対象に、患者背景、臨床像、治療ならびに予後について retrospective に検討した。 **結果.** 原発性肺癌230例中、12例(5.2%)に静脈血栓塞栓症の合併を認めた。性別は男性8例、女性4例で、平均年齢は66.1±11.2歳であった。組織型は腺癌が8例、扁平上皮癌と小細胞癌が2例ずつであった。全例で抗癌剤が投与されており、4例にステロイドが長期投与されていた。また長期臥床が6例、エコノミークラ

ス症候群が1例に認められた。血栓塞栓症の治療は、11例で抗凝固療法を行い、6例が改善、4例が悪化、1例が不変であった。死因は、肺癌が7例、肺血栓塞栓症が3例、その他の原因が2例であった。全12例の生存期間中央値は35週と非合併例の49週に比べて有意に予後不良であった。 **結論.** 静脈血栓塞栓症を合併した原発性肺癌症例では、抗癌剤治療に抵抗性を示し、さらに抗凝固療法の効果も乏しく、非合併例より予後不良であった。

索引用語 — 原発性肺癌、静脈血栓塞栓症、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、予後

¹東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科。

別刷請求先：杉野圭史，東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科，〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: keishi_sugino

@ybb.ne.jp)。

受付日：2008年10月6日，採択日：2008年11月25日。

はじめに

悪性腫瘍患者に静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) を合併することは古くから知られており,¹ また抗癌剤治療も VTE 発症の危険因子となり得ると考えられている。² 一方、最近では原発性肺癌症例の約 3% に VTE を認め、予後不良因子であったとする報告や,³ 扁平上皮癌に比べて腺癌において VTE 合併頻度が高いとする報告などがみられるようになった。⁴ しかし、VTE を合併した原発性肺癌患者の臨床像の詳細な検討による、血栓予防ならびに積極的な抗凝固療法の効果に関する報告は少ない。

本検討では抗癌剤治療を行った臨床病期 III 期以上の原発性肺癌症例のうち、VTE を合併した症例の臨床像ならびに治療法について検討した。

対象および方法

2003 年 4 月から 2007 年 4 月までの 4 年間に、原発性肺癌の診断で当院呼吸器内科に入院した臨床病期 III 以上の患者 230 症例のうち、VTE を合併した 12 症例を対象に、患者背景、臨床像、治療ならびに予後について、retrospective に検討した。治療開始時の performance status (PS) ならびに臨床病期は日本肺癌学会取扱い規約に準じた。⁵ 肺癌の確定診断は、気管支鏡検査による細胞診および組織診、喀痰細胞診、剖検による組織診のいずれかで行われた。一方、肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) の確定診断は、胸部造影 CT、肺血流シンチグラフィで行い、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) の確定診断は四肢血管エコーによって行われた。

データ解析結果は、平均値 ± 標準偏差で示し、有意差水準を 5% 未満とした。また予後は Kaplan-Meier 法で算出し、その有意差検定には log rank test を用いた。なお統計解析ソフトは StatView®5.0 (米国 SAS Institute Inc.) を使用した。

結果

12 症例の性別は男性 8 例、女性 4 例と男性に多く、平均年齢は 66.1 ± 11.2 歳であった。喫煙指数は 1130 ± 952 で、重喫煙者が多かった。組織型は腺癌が 8 例、扁平上皮癌と小細胞癌が 2 例ずつで、臨床病期は IIIA/IIIB/IV: 4/3/5 例であった。また VTE 発症時の PS は 1/2/3/4: 3/3/4/2 例であった。基礎疾患は、12 例中 6 例 (50%) に認められ、その内訳は高血圧および chronic obstructive pulmonary disease (COPD) が 2 例ずつ、間質性肺炎、心筋梗塞、心房細動がそれぞれ 1 例ずつであった (Table 1)。

VTE の病型の内訳は、PTE 型 7 例、DVT 型 5 例であった。VTE 発症時の臨床症状は、PTE 型の 7 例中 6 例が呼吸困難、1 例が上肢疼痛、DVT 型の 5 例中 2 例が下肢疼痛、全例が下肢腫脹を伴っていた。室内気下の動脈血酸素分圧は、PTE 型、DVT 型でそれぞれ 75.0 ± 21.5 torr, 81.9 ± 20.4 torr と PTE 型で低い傾向にあった。PTE を併発した 7 例中 4 例で、長期のステロイド投与が行われており、さらに 4 例が全身状態悪化や腰椎転移による長期臥床 (PS 3~4) の状態であった。また、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の使用は、PTE 型が 5 例、DVT 型が 1 例であった。一方、DVT を併発した 5 例中 2 例が長期臥床、1 例がエコノミークラス症候群 (Case 8) で発症していた。原発性肺癌の診断以前に VTE

Table 1. Clinical Features (1)

Case	Age	Sex	S.I.	Histology	cTNM	Stage	PS	Underlying disease
1	71	F	0	AD	T4N0M0	IIIB	1	HT
2	66	M	3000	AD	T1N3M0	IIIB	1	None
3	68	M	800	AD	T4N0M1	IV	4	None
4	72	F	0	AD	T4N2M1	IV	2	None
5	52	M	900	AD	T4N2M1	IV	4	None
6	77	M	2200	SCLC	T2N2M0	IIIA	3	OMI
7	70	M	1820	SCC	T4N3M1	IV	3	HT, Af
8	47	M	400	AD	T2N3M0	IIIB	2	None
9	80	M	2200	AD	T1N2M0	IIIA	3	COPD
10	64	M	800	SCC	T3N1M0	IIIA	2	IP
11	77	F	800	SCLC	T2N2M0	IIIA	3	COPD
12	49	F	640	AD	T4N3M1	IV	1	None

F: female, M: male, S.I.: smoking index, AD: adenocarcinoma, SCLC: small cell lung cancer, SCC: squamous cell carcinoma, PS: performance status, HT: hypertension, OMI: old myocardial infarction, Af: atrial fibrillation, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, IP: interstitial pneumonia.

Table 2. Clinical Features (2)

Case	Type of VTE	Symptom	PaO ₂ /PaCO ₂ (torr)	Platelet counts before chemotherapy ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Prolonged immobility	Corticosteroid therapy	Administration of G-CSF	Duration from diagnosis of lung cancer to the onset of VTE (month)
1	PTE	Dyspnea	61.9/37.5	30.4	-	-	+	-1
2	PTE	Arm pain	74.9/33	26.4	-	-	+	2
3	PTE	Dyspnea	65.8/39.6	34.6	+	+	+	9
4	PTE	Dyspnea	103/33.4	18.3	-	+	-	2
5	PTE	Dyspnea	49.6/41.2	27.8	+	+	-	5
6	PTE	Dyspnea	106/20.7	18.6	+	-	+	17
7	PTE	Dyspnea	63.7/35.4	27.2	+	+	+	4
8	DVT	Leg pain, edema	74.9/33.7	46.7	-	-	-	-1
9	DVT	Leg edema	69.2/31.4	22.5	+	-	-	3
10	DVT	Leg edema	116/42	39.4	-	-	-	1
11	DVT	Leg edema	65.1/31	20.9	+	-	+	7
12	DVT	Leg pain, edema	84.2/38.4	30.5	-	-	-	1

VTE: venous thromboembolism, PTE: pulmonary thromboembolism, DVT: deep vein thrombosis, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor.

と診断された症例は2例(PTE1例, DVT1例)のみで、残り10例において、原発性肺癌の診断から血栓塞栓症発症までの期間中央値は3.5ヶ月であった (Table 2)。

原発性肺癌に対する治療は、非小細胞肺癌の10例中9例 (Case 1~5, 7, 8, 10, 12) が、1st lineとしてプラチナ系抗癌剤である carboplatin (CBDCA) を含む併用療法を受けていた。残りの1例 (Case 9) は高齢かつPS不良のため、docetaxel単剤投与であった。一方、小細胞肺癌の2例 (Case 6, 11) はともに CBDCA と etoposide の併用療法を受けていた。これら初回治療の効果判定では、PR 1例, SD 3例, PD 8例と12例中8例 (66.7%) が治療抵抗性を示した。またVTE発症までの抗癌剤治療歴は、1st line 4例, 2nd line 4例, 3rd line 1例, 4th line 2例, 5th line 1例であった。

VTEに対する治療は、血痰が持続していた1例を除いて11例でワーファリンによる抗凝固療法が行われていた。またPTE予防目的で、4例に下大静脈フィルターが留置されていた。抗凝固療法ならびに下大静脈フィルター留置を併用した症例が4例、抗凝固療法単独が6例、血栓溶解療法 (ウロキナーゼ) と抗凝固療法の併用が1例であった。治療効果は、11例中6例で改善、1例で不変、4例で悪化を認めた。ウロキナーゼを使用した1例 (Case 3) は、PTE発症時に、一時血圧低下、ショック状態であったが、ウロキナーゼ1日72万単位を5日間静脈投与したところ、全身状態ならびに肺動脈血流の改善を認めた。

一方、死因としては、肺癌の進展が7例、PTEが3例、その他の原因として、敗血症、間質性肺炎がそれぞれ1例ずつであった。また、VTE発症後の生存期間は、

治療後、改善を認めた6例中5例が肺癌の進展により25.0 \pm 31.5週で、悪化あるいは不変であった5例中3例がPTEにより18.7 \pm 6.1週でそれぞれ死亡していた (Table 3)。全12症例の生存期間中央値は35週とVTE非合併218症例の49週に比べて有意に予後不良であった (Figure 1)。

考 察

悪性腫瘍患者にVTEを合併することは、Trousseau症候群として古くから知られており、特に原発性肺癌との合併が多く、全体の約25%を占めるとされている。¹ このように高率に合併する要因として、癌由来の凝固能亢進状態に加えて、抗癌剤治療、放射線治療、手術、中心静脈カテーテル留置、全身状態悪化による長期臥床などが挙げられる。本検討でも、全例、抗癌剤治療を受けており、さらに長期臥床の状態や中心静脈カテーテル留置、ステロイドの使用などが認められた。また、悪性腫瘍が血栓症を引き起こすメカニズムとしては、1) ムチン産生腺癌によるプロコアグulant分泌、⁶ 2) ムチンによる血小板活性化、⁷ 3) 腫瘍により活性化された単球/マクロファージが放出する炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, tumor necrosis factor) による血管内皮障害や組織因子の活性化⁸ などが指摘されている。さらに肺癌の組織型別によるVTEの頻度の違いも、Blomら⁴により報告されており、扁平上皮癌に比べて腺癌の方が、より高い危険因子であることが示されている。また抗癌剤あるいは放射線治療中の症例や転移を伴っている症例では、さらに危険率が高まるとしている。本検討においても、VTE合併肺癌12例中8例が腺癌と最多で、全腺癌患者の

Table 3. Treatments and Outcome

Case	Type of VTE	Chemotherapy for lung cancer	Efficacy of first line chemotherapy	Therapy for VTE	Outcome of VTE	Cause of death	Survival after the onset of VTE (week)
1	PTE	CBDCA+DOC	SD	H, W, F	deteriorated	PTE	20
2	PTE	CBDCA+DOC	PD	H, W, F	deteriorated	PTE	12
3	PTE	CBDCA+DOC ⇒ CDDP+VRB ⇒ CDDP+TS-1 ⇒ CBDCA+GEM	PD	H, W, UK	improved	Lung cancer	16
4	PTE	CBDCA+PAC ⇒ GEM	PD	H, W	deteriorated	PTE	24
5	PTE	CBDCA+DOC ⇒ Gefitinib	PD	H, W	improved	Lung cancer	4
6	PTE	CBDCA+VP-16 ⇒ CPT-11 ⇒ AMR ⇒ ANV ⇒ CBDCA+DOC	PD	H, W	improved	Lung cancer	5
7	PTE	CBDCA+DOC	PR	H, W	improved	Sepsis	8
8	DVT	CBDCA+DOC ⇒ CPT-11+GEM	PD	H, W, F	deteriorated	Lung cancer	26
9	DVT	DOC ⇒ UFT ⇒ TS-1	PD	H, W, F	improved	Lung cancer	80
10	DVT	CBDCA+DOC ⇒ CPT-11+GEM	SD	-	-	IP	32
11	DVT	CDDP+VP-16 ⇒ CPT-11 ⇒ AMR ⇒ ACNU+PAC	SD	H, W	improved	Lung cancer	20
12	DVT	CBDCA+DOC	PD	H, W	unchanged	Lung cancer	4

VTE: venous thromboembolism, PTE: pulmonary thromboembolism, DVT: deep vein thrombosis, CBDCA: carboplatin, DOC: docetaxel, VRB: vinorelbine, CDDP: cisplatin, TS-1: tegafur, gimeracil, oteracil potassium, GEM: gemcitabine, PAC: paclitaxel, VP-16: etoposide, CPT-11: irinotecan, AMR: amrubicin, ANV: adriamycin+nimustine+vindesine, UFT: tegafur-uracil, ACNU: nimustine, SD: stable disease, PD: progressive disease, PR: partial response, H: heparin, W: warfarin, F: filter, UK: urokinase, IP: interstitial pneumonia.

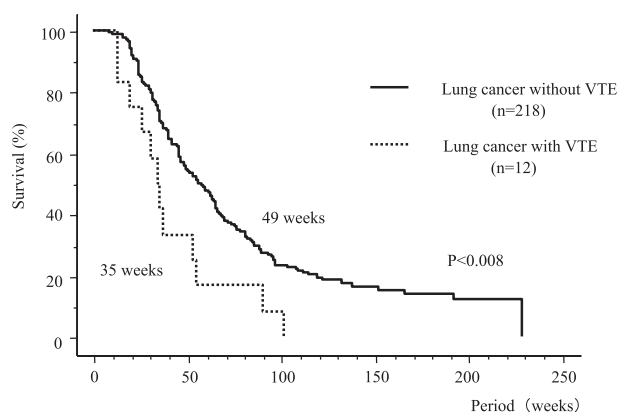


Figure 1. Survival curve in 2 groups of lung cancer patients (stage III and IV). Solid line; lung cancer without VTE, n=218. Dotted line; lung cancer with VTE, n=12. Survival rate in lung cancer with VTE was significantly decreased than that in lung cancer not associated with VTE (35 weeks vs. 49 weeks; $p<0.008$).

6.6% を占めていた。これは扁平上皮癌の 3.7%, 小細胞癌の 3.8% と比べても高頻度であり、血栓の発症機序にムチン産生腺癌によるプロコアグラント分泌やムチンによる血小板活性化が強く関与している可能性を支持する結果と考えられた。一方で、抗癌剤治療も VTE 発症の危険因子となり得るが、これは抗癌剤により障害を受けた腫

瘍細胞から放出されるプロコアグラントやサイトカインおよび血管内皮障害による凝固能亢進に加えて、肝毒性による抗凝固作用の低下などが示唆されている。² また、Khorana ら⁹ は少なくとも 1 サイクルの抗癌剤治療を受けた癌患者 3,003 例を対象に、VTE の危険因子に関して多変量解析を用いて検討したところ、上部消化器癌、肺癌であること、抗癌剤治療前の血清中の血小板数が $350,000/\text{mm}^3$ 以上であること、ヘモグロビン値が 10 g/dl 未満であること、G-CSF の使用歴があることが VTE の発症に強く関連していることを示唆している。本検討では、抗癌剤治療前の血清中の血小板数増多を認めたものが 12 例中 2 例のみで、ヘモグロビン値が 10 g/dl 未満の症例はみられなかった。一方、G-CSF は 12 例中 6 例で使用されており、うち 5 例が PTE を合併していた。特に G-CSF は、血小板凝集能の亢進をきたすことが報告されており、¹⁰ 抗癌剤治療による血管内皮の損傷と PS の低下による血流停滞などが加わることにより、血栓の形成を促進させる可能性がある。

静脈血栓は、血液凝固能の亢進、線溶能の低下ならびに血液の停滞が主な要因となって形成され、フィブリンと赤血球が主成分の赤色血栓である。したがって治療としては抗凝固剤が使用されるのが一般的である。しかしながら、癌患者におけるワーファリンの効果は乏しく、諸家ら^{11,12} の報告では、ワーファリンの維持療法中に約

1/3の患者に再発および出血の副作用を認めている。一方で最近、低分子ヘパリンの有効性が示唆されている。Leeら¹³は、676例のVTE合併悪性腫瘍患者を対象に、低分子ヘパリンであるダルテパリン単独投与群とワーファリン投与群に分けて、6ヶ月後の有症状のVTEの頻度を比較したところ、ダルテパリン単独投与群がワーファリン投与群より有意に低下したと報告している(17% vs. 9%, $p=0.002$)。しかし日本では、VTEに対する保険適応が認められておらず、わが国のガイドラインでは低用量未分画ヘパリン、用量調節未分画ヘパリン、用量調節ワーファリンを推奨している。¹⁴本検討では、ワーファリンによる抗凝固療法を行ったところ、出血などの副作用はみられなかったが、11例中約半数で治療効果が得られず、さらに悪化した4例中3例において、PTEが直接死因となっており、有効な治療法とは言い難い結果であった。一方、PTEにおける血栓溶解療法は抗凝固療法単独に比べて、より早期の血栓溶解効果や血行動態改善効果が明らかに示されているものの、死亡率や再発率の低下は示されていない。¹⁵したがって血栓溶解療法の適応は、ショックや低血圧を認める血行動態の不安定な症例で、出血のリスクを十分に考慮した上で使用するべきと考えられ、本検討でもショックを伴ったPTE合併肺癌の1例に対して、ウロキナーゼを使用し、著明な臨床症状の改善が得られたが、PTE発症から4ヶ月後に肺癌の進行により死亡した。また、下大静脈フィルター留置によるPTEの予防効果に関しては、中枢側のDVTに対して急性期のみならず慢性期においても認められている。しかし同時に、DVTの再発も増加することが指摘されている。¹⁶本検討では、4例に下大静脈フィルターを留置し、抗凝固療法を行うも、3例が悪化し、うち2例でPTEの再発および進行を認めた。したがって、下大静脈フィルター留置は、抗凝固剤に対する相対的禁忌がある場合、抗凝固剤が無効な場合、抗凝固剤の合併症が出現した場合、四肢血管エコーで浮遊血栓が確認された場合などに適応を考慮すべきと考えられる。

VTE合併肺癌の予後および死因に関して、肺癌患者において血栓塞栓症発症から死亡までの平均生存期間が24週であったとする報告がみられる。¹⁷また、Chewら³の報告では、1年間の観察期間中に原発性肺癌患者の約3%にVTEを認め、また、その死因の75%が肺癌の進行によるもので、VTEによる死亡はわずか2%であったことから、VTEの合併は、再発あるいは進行性肺癌を示唆するもので、予後不良因子と考えられる。本検討においても、VTE合併肺癌の予後は、非合併肺癌と比べて有意に不良であり、VTE発症からの平均生存期間は20.9週と短いものであった。また、VTE合併肺癌の死因は、肺癌の進行によるものが12例中7例と最多で、そのうち

VTE自体は、治療により5例で改善が認められていたことより、VTEを合併した際の肺癌は予後不良であることが示唆された。一方、VTEが原因で死亡した3例は、いずれもPTEの再発であり、PTEのコントロールが生存期間を左右する重要な点であると考えられた。

以上、VTE合併肺癌症例は、抗癌剤治療に抵抗性を示し、予後不良であった。さらにワーファリンによる抗凝固療法の効果が乏しい症例の中には、PTEが直接死因となっているものも存在するため、今後は早期治療効果を期待した血栓溶解療法や、低分子ヘパリンなどの積極的な使用を考慮し、患者の予後ならびにQOLの改善を図るべきと考えられる。

REFERENCES

- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363:1295-1305.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-815.
- Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601-608.
- Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1760-1765.
- 日本肺癌学会. III. 定義と解説. 臨床・病理 肺癌取り扱い規約. 第6版. 東京:金原出版;2003:122-123.
- Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res*. 2000;6:301-312.
- Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112:853-862.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:109-111.
- 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.
- Kuroiwa M, Okamura T, Kanaji T, Okamura S, Harada M, Niho Y. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on the hemostatic system in healthy volunteers. *Int J Hematol*. 1996;63:311-316.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. 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.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni

- P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-3488.
13. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, 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.
 14. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会. 総論. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. 東京：メディカルフロントインターナショナルリミテッド；2004:75-84.
 15. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1660-1667.
 16. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-422.
 17. Putterman C, Tadmor B, Simer L, Caraco Y. Recurrent venous thrombosis as the presenting sign of two primary lung carcinomas--15 years apart. *Respir Med*. 1992; 86:521-523.