

急性肺血栓塞栓症の超音波診断と 静脈血栓塞栓症のリスクファク ターに関する研究

Study of the Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism and Risk Factors for Venous Thromboembolism

廣橋 努
 吉永 国土
 桜井 岳史
 金井 正仁
 清水 一寛
 杉山 祐公
 野池 博文
 大澤 秀文
 桜川 浩*¹
 徳弘 圭一*¹
 高橋 修*²
 東丸 貴信

Tsutomu HIROHASHI, MD
 Kunio YOSHINAGA, MD
 Takeshi SAKURAI, MD
 Masahito KANAI, MD
 Kazuhiro SHIMIZU, MD
 Yuko SUGIYAMA, MD
 Hirofumi NOIKE, MD
 Hidefumi OHSAWA, MD, FJCC
 Hiroshi SAKURAGAWA, MD*¹
 Keiichi TOKUHIRO, MD*¹
 Osamu TAKAHASHI, BS*²
 Takanobu TOMARU, MD

Abstract

Objectives. To identify the relationship of risk factors for atherosclerosis with venous thromboembolism (VTE) and the utility of transthoracic echocardiography in acute pulmonary thromboembolism (APTE).

Methods. In 75 patients with VTE (VTE group), 101 patients with suspected VTE (N group), and 50 control subjects (control group), the frequency of atherosclerosis risk factors such as hyperlipidemia, obesity, hypertension, smoking, and diabetes mellitus and the number of risk factors were evaluated. Transthoracic echocardiographic findings such as tricuspid regurgitation, right ventricular dilation, pulmonary hypertension, and right ventricular dysfunction were evaluated in 15 patients with APTE (APTE group) and 38 patients in the N group (NC group).

Results. The incidence of hyperlipidemia in the VTE group was statistically higher than that in the control group (odds ratio 2.16, 95% confidence interval 1.43 - 3.08). Additionally, the incidence of obesity was higher in the VTE and N groups than in the control group (odds ratio was 2.76, 95% confidence interval 1.67 - 4.37). Risk factors other than obesity and hyperlipidemia and the number of risk factors were not significant. The incidence of tricuspid regurgitation, right ventricular dilation, and pulmonary hypertension in APTE was statistically greater than that in NC group. Right ventricular dilation and right ventricular dilation + tricuspid regurgitation are reliable findings in echocardiography. However, even combining with tricuspid regurgitation, right ventricular dilation is insufficient to identify or screen patients with APTE.

Conclusions. Hyperlipidemia and obesity may be risk factors for VTE. However, obese patients can manifest similar findings to VTE. Although transthoracic echocardiography is not recommended as a diagnostic or screening test in APTE, it should be used as an ancillary test.

J Cardiol 2006 Feb; 47(2): 63 - 71

東邦大学医学部附属佐倉病院 循環器センター, *¹外科, *²臨床生理機能検査部: 〒285 - 0841 千葉県佐倉市下志津宮下 564 - 1

Departments of Cardiovascular Center, *¹Cardiovascular Surgery, and *²Clinical Physiology, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Chiba

Address for correspondence: TOMARU T, MD, Department of Cardiovascular Center, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Miyashita 564 - 1, Shimoshizu, Sakura, Chiba 285 - 0841; E-mail: tomaru-t@sakura.med.toho-u.ac.jp

Manuscript received April 1, 2005; revised September 12, 2005; accepted November 14, 2005

BS = bachelor of science

Key Words

■Pulmonary embolism ■Thrombosis ■Thromboembolism
 ■Echocardiography, transthoracic ■Risk factors

はじめに

急性肺血栓塞栓症(acute pulmonary thromboembolism: APTE)では, 下肢などの静脈に形成された血栓が遊離し肺へ運ばれ肺動脈を閉塞し, 肺血管抵抗, 肺動脈圧上昇により急激な右心負荷をきたす. 症例によっては急性右心不全・両心不全が生じ, ショック状態に進展し突然死を起こすこともある. その原因としては, 大部分が下肢深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)によるものであり, APTEと併せて静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)と呼ばれている.

APTEは, 欧米では年間60万件以上の発症で, その死亡数は5万件から, 報告によっては20万件ともいわれる¹⁾. また, 欧米においてAPTEは虚血性心疾患, 脳血管疾患について3番目に多い疾患であり²⁾, 医療訴訟の対象となりやすい疾患の一つでもある³⁾.

一方, 日本におけるAPTEの頻度は欧米の約1/50とされている⁴⁾. しかしながら, 最近では生活の欧米化や本疾患に対する意識の向上や認識の変化により報告例が増えてきている. ゆえに, APTEの早期診断は非常に重要である. 経胸壁心エコー図検査(心エコー図検査法)はAPTEの診断に広く用いられており, 三尖弁閉鎖不全, 右室拡大, 肺高血圧などが急性右心負荷の所見として知られている. しかし, その検査の意義については, スクリーニング検査^{5,6)}, 第一選択の検査^{7,8)}, あるいは補足的診断検査^{9,10)}など, その有用性についてさまざまな議論がある. そこで, APTE急性期の心エコー図検査法の有用性を再評価する必要があると考えられる.

また, 前述したように生活の欧米化による生活習慣病の増加は動脈疾患のリスクファクターとして重要であるばかりではなく, 静脈疾患, とくにDVTのリスクファクターになる可能性がある.

そこで, 我々は当院で4年間に経験したVTEと生活習慣病のリスクファクターの関与と, APTEの急性期における心エコー図検査法の有用性について検討した.

対象と方法

対象は2000年4月・2004年3月の4年間に当院を受診したAPTE 11例, DVT 58例, APTE + DVT合併例6例の合計75例を血栓群(VTE群)とし, 同時期に胸痛, 下肢のむくみなどVTE類似症状を主訴に当院循環器外来を受診し, 心エコー図検査や下肢静脈エコー図検査を行ったが, 結果として血栓症の否定された患者101例を非血栓群(N群)とし, 不整脈(散発性上室期外収縮や心室期外収縮)などで循環器外来を受診したが, 器質的心疾患の認められなかった年齢が一致する患者50例を対照群とした.

この3群において生活習慣病や動脈硬化のリスクファクターである高血圧, 喫煙, 高脂血症, 肥満および糖尿病の頻度やリスク数について比較検討した. 高血圧は外来にて血圧測定時, 収縮期血圧が140 mmHg以上または拡張期血圧が90 mmHg以上で少なくとも異なった時期に最低2回その値を満たした例, 高血圧の既往歴のある例, また降圧薬で内服治療中の例を高血圧ありとした. 喫煙は現在喫煙している例を喫煙ありとした. 高脂血症は12時間以上の絶食後空腹時の総コレステロールが220 mg/dl以上, またはトリグリセリドが150 mg/dl以上, またはそれらの値を同時に満たした例を高脂血症ありとした. 肥満はbody mass index(BMI)が25以上を肥満ありとした. 糖尿病の診断は随時血糖200 mg/dl以上, 空腹時血糖126 mg/dl以上, 75gブドウ糖負荷後2時間値200 mg/dl以上の3条件のうち異なった日に2つ以上を満たした例, また糖尿病治療中の例を糖尿病ありとした. リスクファクター数は各患者が有する高血圧, 喫煙, 高脂血症, 肥満および糖尿病のリスクファクター数を合計し, 各群でそのリスクファクター数を平均して比較した.

心エコー図検査が行われたAPTE 17例(APTE群)とN群の38例(NC群)でAPTEによる右心負荷である三尖弁閉鎖不全, 右室拡大, 肺高血圧, そして左室の圧排所見の頻度を比較した. さらに, 三尖弁閉鎖不全, 右室拡大, 肺高血圧の感度, 特異度, 偽陽性率, 偽陰性率, 陽性尤度比, 陰性尤度比, 陽性/陰性尤度比を

Table 1 Comparison of risk factors for vascular diseases in the three groups

	VTE group (n = 75)	N group (n = 101)	Control group (n = 50)	p value
Age(yr)	61 ± 16	60 ± 15	64 ± 7	NS
Hyperlipidemia	34(45)*	35(35)	15(30)*	< 0.01*
Obesity	19(25)*	32(32)†	7(14)*,†	< 0.05*, < 0.01†
Hypertension	19(25)	30(30)	17(34)	NS
Smoking	11(15)	17(17)	11(22)	NS
Diabetes mellitus	9(12)	9(9)	6(12)	NS
Number of risk factors	1.2 ± 1.1	1.2 ± 1.1	0.9 ± 0.7	0.056

Continuous values are mean ± SD.(): %.

VTE = venous thromboembolism; N = non-venous thromboembolism.

算出した。また、その2群間の三尖弁閉鎖不全の重症度の頻度、逆流の流速も比較した。さらに、右心機能不全の頻度も調査した。三尖弁閉鎖不全は逆流ジェットの到達部位により、右心房内の1/2に達しない例を軽度、右心房内の1/2を超え反転しない例を中等度、逆流ジェットが最後方に達し反転の認められる例を重度とした¹¹⁾。右室拡大は心尖部四腔断面により左室面積と右室面積を比較し、同等以上の例を右室拡大ありとした¹²⁾。肺高血圧は右心房と右室の圧格差が30 mmHg以上を肺高血圧ありとした。さらに、急性右室機能不全は上記を満たす右室拡大の有無、心室中隔圧排の有無、肺高血圧の有無(右心房と右室の圧格差が30 mmHg以上)のこれらの3条件のうち2条件以上を満たす例を急性右心機能不全とした¹³⁾。APTEの心エコー図検査の所見は当院受診時24時間以内の例とした。心エコー装置はPhilips製Sonos 5500あるいはSonos 2500を使用した。

APTEは造影コンピューター断層撮影、肺血管造影により欠損像が認められ、肺血栓塞栓症の既往がない例とした。血栓症が疑われても、血液検査により炎症反応がない例、Dダイマーの上昇のない例を血栓なしのN群とし、心エコー図検査を施行した例をNC群とした。

統計処理は、3群間の連続変数には、正規性を確認後、分散分析法またはKruskal-Wallis検定を行った。その統計の有意性($p < 0.05$)を確認後、Post Hoc test (Bonferroni補正を含む)を行った。非連続変数には、 3×2 の²検定を行い、統計の有意性を確認後、有意であれば群間比較を行った。2群間の比較は、同様に連続変数には、正規性を確認後、Studentの*t*検定また

はMann-Whitney *U*検定を行い、また非連続変数には、²検定またはFisherの直接確率計算法(必要時Yates補正)を使用した。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

今回の研究において患者には研究内容について説明し、研究への参加に同意を得た。

結 果

今回、VTEと診断されたVTE群75例(男性36例、女性39例)の平均年齢は61 ± 16歳であった。同時期にAPTE、DVTの疑いで心臓または下肢静脈超音波検査を行った群(N群)101例(男性34例、女性67例)の平均年齢は60 ± 15歳であった。対照群の平均年齢は64 ± 7歳であった。年齢に3群間で差はなかった。その3群間において、VTE群は対照群に比べ、高脂血症を有する患者の頻度が高かった($p < 0.01$)。オッズ比は2.16(95%信頼区間1.43 - 3.08)であった。さらに、肥満においては、VTE群と対照群とN群と対照群で統計上有意差が認められた($p < 0.05$, $p < 0.01$)。VTE群と対照群におけるオッズ比は2.76(95%信頼区間1.67 - 4.37)であった。その他の高血圧、喫煙、糖尿病、リスクファクター数においては、有意差は認められなかった(Table 1)。

APTEと診断された17例のうち15例に入院後24時間以内に心エコー図検査が行われた。1例は入院後2日目に行われたが、もう1例は心エコー図検査が行われなかった。N群101例中38例に心エコー図検査が行われた(NC群)。APTEの心エコー図所見をNC群と比較してみると、三尖弁閉鎖不全(Fig. 1)はAPTE群で11例、NC群で7例に認められ、統計上有意差が認められた($p < 0.01$; Table 2)が、三尖弁逆流の流速、重

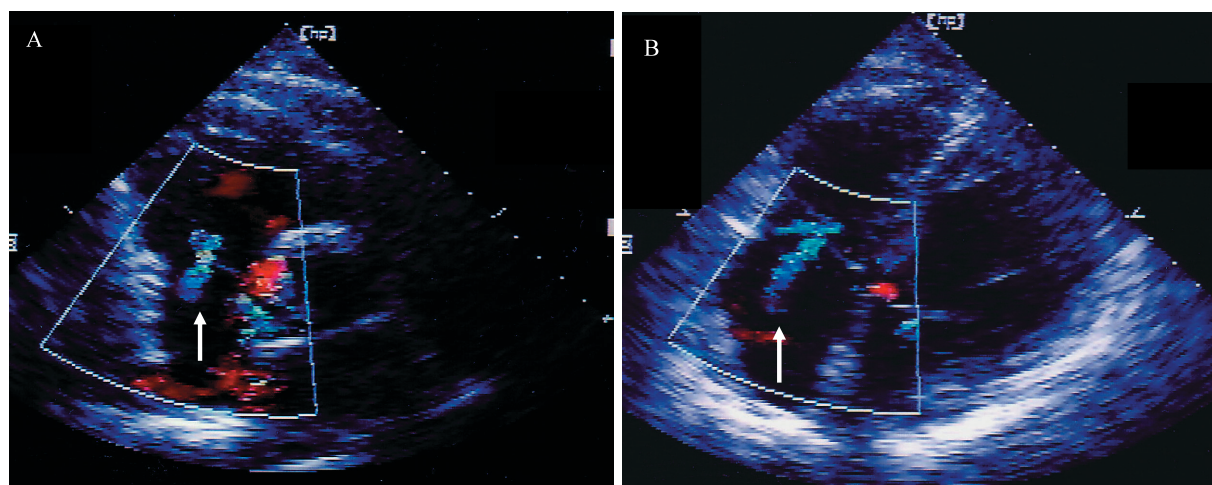


Fig. 1 Tricuspid regurgitation due to acute pulmonary thromboembolism

A: A short-axis view of tricuspid regurgitation at the aortic valve level.

B: Four-chamber view of tricuspid regurgitation.

White arrows indicate regurgitation flow.

Table 2 Comparison of echocardiographic findings in APTE and NC groups

	APTE group (n = 15)	NC group (n = 38)	p value
Tricuspid regurgitation	11(73)	7(18)	< 0.01
Right ventricular dilation	8(53)	1(3)	< 0.001*
Pulmonary hypertension	9(60)	3(8)	< 0.001*
Flattening of ventricular septum	3(20)	0	0.053*
Tricuspid regurgitation velocity(m/sec, mean ± SD)	3.2 ± 0.8	2.8 ± 0.4	NS

(): %.

*indicates the p value after Yates correction.

APTE = acute pulmonary thromboembolism; NC = patients without venous thromboembolism who underwent echocardiography.

Table 3 Frequency of tricuspid regurgitation based on the severity in the APTE and NC groups

	APTE group (n = 11)	NC group (n = 7)	p value
Mild	8(73)	4(57)	NS
Moderate	2(18)	1(14)	NS
Severe	1(9)	2(29)	NS

(): %.

Abbreviations as in Table 2.

症度においては統計上有意差は認められなかった (Tables 2, 3). つぎに右室拡大 (Fig. 2), 肺高血圧においても統計上有意差が認められた ($p < 0.001$, $p < 0.001$). しかし, 心室中隔の圧排所見 (Fig. 3) は APTE

群にやや多い傾向が認められた ($p = 0.053$; Table 2). 右室機能不全は 15 例中 8 例 (53%) に認められた. 心エコー図検査法の有用性を Table 4 に示すが, 心エコー図検査所見の陽性尤度比, 陰性尤度比, 陽性/陰性尤度比は, 三尖弁閉鎖不全で 4.1, 0.33, 12, 右室拡大で 20.3, 0.48, 42, 肺高血圧で 7, 0.43, 17.5, 三尖弁閉鎖不全 + 右室拡大で 20.3, 0.48, 42 であった.

考 察

今回の研究では VTE と生活習慣病との関連について検討した. VTE には肥満と高脂血症が関与していることが明らかになった. その他のリスクファクターについては関係が認められなかった. 動脈硬化を含む血管疾患のリスクファクターである肥満と VTE の関係

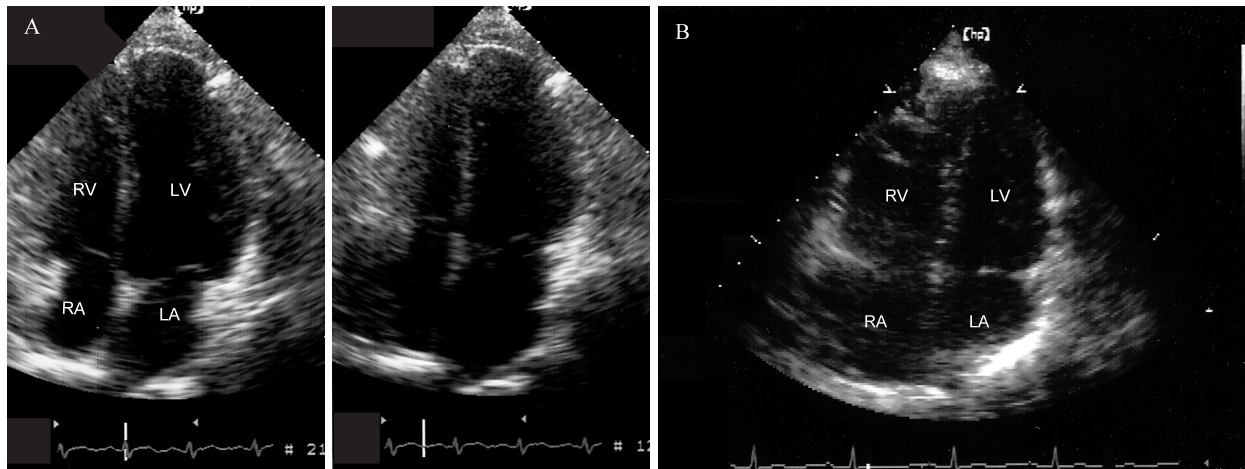


Fig. 2 Normal apical four-chamber view (A) and right ventricular dilation (B)
RV = right ventricle; RA = right atrium; LV = left ventricle; LA = left atrium.

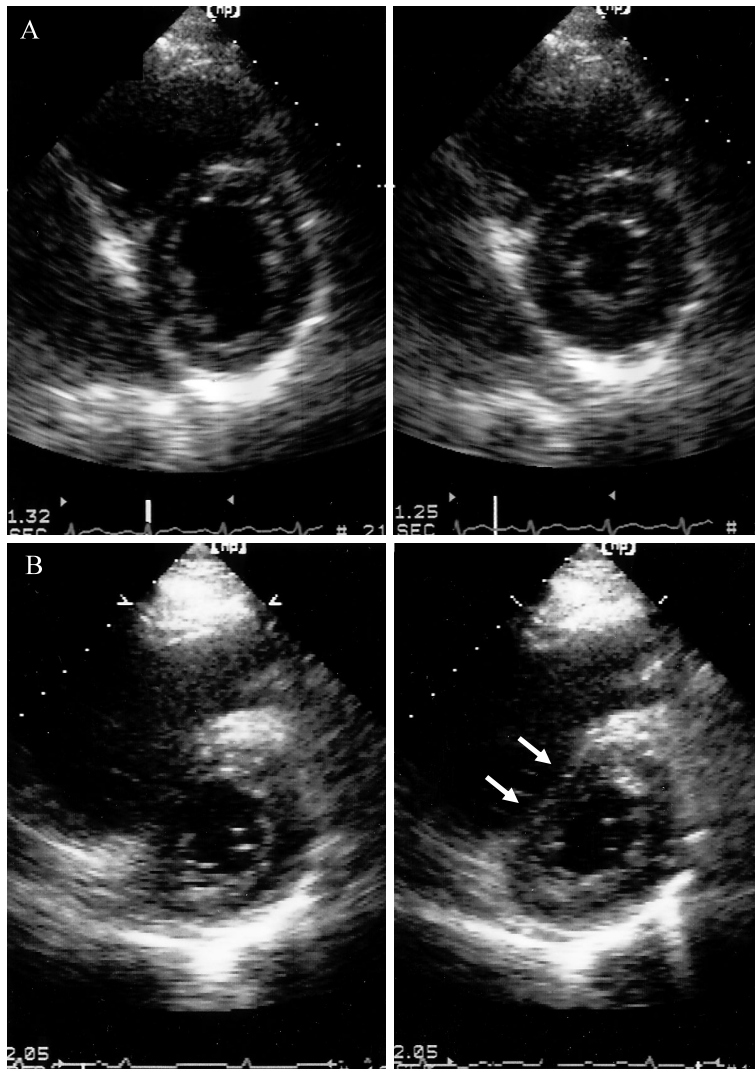


Fig. 3 Normal short-axis view (A) and images at systole and diastole in a patient with acute pulmonary thromboembolism revealing septal flattening (B)
White arrows indicate septal flattening toward the left ventricle at diastole.
Left column: Systole.
Right column: Diastole.

Table 4 Comparison of sensitivity, specificity, false-positive rate, false-negative rate, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and odds ratio for each echocardiographic finding

	TR	RVD	PH	TR and RVD
Sensitivity(%)	73	53	60	53
Specificity(%)	82	97	92	97
False-positive rate(%)	18	3	8	3
False-negative rate(%)	27	47	40	47
LR +	4.1	20.3	7	20.3
LR -	0.33	0.48	0.43	0.48
Ratio of LR + /LR -	12	42	17.5	42

TR = tricuspid regurgitation ; RVD = right ventricular dilation ; PH = pulmonary hypertension.

LR + and LR - denote positive likelihood ratio and negative likelihood ratio, respectively.

を指摘しているいくつかの報告がみられる¹⁴⁻¹⁶。肥満により静脈うっ滞とフィブリノーゲン、プラスミノゲンアクチベーターI(plasminogen activator inhibitor1: PAI-1), Factor Ⅲといったプロトロンビン因子が高値となり、PAI-1上昇により線溶系が障害される¹⁷。Vayaら¹⁸は、BMIが30以上を肥満とし、肥満群でDVTのリスクは約2.5倍上昇すると報告している。しかし、これは日本肥満学会の判定基準の肥満(2度)に相当し、世界保健機関(World Health Organization: WHO)のpreobese群を含んでいない。WHOの肥満判定を用いると我が国での肥満は男女とも3%以下¹⁹となり、それを日本人にそのままあてはめられない。しかし、今回の我々の研究ではWHOのpreobese群も含んでおり、その群においてもVTEの発症に関係があることがわかった。

また、興味深かったことは、今回の研究において肥満を有するVTE群とN群に有意差は認められなかった点である。これは、今回の研究においてN群の肥満患者32例のうち17例(53%)において下肢の浮腫といったVTEの類似症状が認められたためと考えられる。ある報告によれば、肥満患者は心疾患などの基礎疾患がなくても、浮腫が認められやすく²⁰、肥満自体においても、浮腫といったVTEの類似症状を呈しやすいためと考えられる。したがって、肥満を有する患者はVTEのリスクを有するばかりでなく、VTEの類似症状も呈する可能性があり、我々がVTEを疑った肥満患者を診察する際には十分な注意が必要と考えられる。

また、高脂血症とDVTの関係については、

Kawasakiら²¹は高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を持つ患者においてはDVT発症が対照群に比べ5.1倍高かったと報告している。今回の検討でもVTE群、N群で統計上有意差が認められた。そのメカニズムとしては、高コレステロール血症がtissue factor pathway inhibitorを介して凝固系を障害し^{22,23}、血中脂質にもたらされた血液の性状の変化、血液粘度の上昇、赤血球凝集の変化²⁴⁻²⁶を生じるためとされている。さらに実験動物を用いた研究ではプロテインC活性に障害を生じると報告されている²⁷。今回の我々の報告は、DVTのみならずAPETも含めたVTEとしての検討であり、また肥満に関しては我々が検索した限り、BMIが25以上のWHOのpreobese群を考慮して行われた最初の研究である。

その他の危険因子に関してGoldhaberら¹⁵は、高血圧は女性の肺血栓塞栓症の発症と関係があると指摘しているが、今回の我々の研究においては統計上の有意差は認められなかった。Tsaiら²⁸は、高血圧と喫煙は静脈血栓形成より、むしろ動脈硬化、血管内皮障害に関与し、動脈系の血栓形成に関与が大きいと述べ、静脈血栓についてはプロトロンビン因子と線溶因子のレベルがより静脈血栓の形成に関与していると指摘している。さらに糖尿病については凝固亢進状態や血管障害との関わりを指摘し、VTEの60%の増加が認められたと述べている。しかし、今回の検討では高血圧、糖尿病、そしてリスク数とVTEの関係は見出せなかった。

心エコー図検査法によるAPTEの確定診断は心内または肺動脈内の血栓を描出することであるが、その頻

度は2 - 12%と高くはないこと^{12,29,30)}、肺動脈内の血栓は、肺動脈分岐の遠位側につまりやすいこと、また肺動脈の分岐部は経胸壁心エコー図検査法では気管や気管支の空気の影響により血栓がみえにくいことより、その確定診断は難しい³¹⁾。そのためAPTEの診断は三尖弁閉鎖不全、右室拡大、肺高血症、心室中隔の圧排像や右心室自由壁の壁運動の低下といった間接的所見に頼らざるをえない。

三尖弁閉鎖不全は健常人において生理的なものも考慮すると50 - 80%にみられる³²⁾との報告がある。しかし、今回の研究でAPTE群とNC群の検討をしてみると、重症度に統計上の有意差は認められなかったが、全体の頻度としてはAPTE群で有意に高頻度に認められた。しかし、Table 4に示すように陰性尤度比が0.33、陽性尤度比が4.1であり、これらの値はpretest probabilityを考慮しても、三尖弁閉鎖不全はAPTEの診断において有用とはいえない。

右室拡大は50 - 100%に認められると報告されている³³⁻³⁵⁾が、今回の我々の研究では17例中9例(53%)に認められた。この右室拡大は三尖弁閉鎖不全と組み合わせると、感度67%、特異度94%という報告³⁶⁾がされている。自験例においては、感度53%、特異度97%であり、陽性尤度比は20.3、陰性尤度比は0.48であった。これは三尖弁閉鎖不全 + 右室拡大の値と同じあり、右室拡大を三尖弁閉鎖不全と組み合わせても、検査前のAPTE患者のpretest probabilityの中等度から高値の場合はrule in可能であるが、高値でないpretest probabilityを持つ場合はAPTEをrule outできない場合があることを意味している。したがって、右室拡大と右室

拡大 + 三尖弁閉鎖不全は有用な所見ではあるものの、APTE患者が低値や中等度の値のpretest probabilityを持つ場合はrule outできない場合があるため、スクリーニング検査としては不十分であると考えられる。

今回の我々の研究において、急性右心機能不全は8例(47%)に認められた。その急性右心機能不全はその後の死亡率と関係があるとされ、それを伴ったAPTE患者は、それを持たない者より1年以内の死亡率が3 - 10倍高かった^{37,38)}。そのため、心エコー図検査でこの急性右心機能不全を見つけ出すことは重要である。また、心エコー図検査法は急性右心機能不全の有無のみならず、右心不全の臨床症状のないAPTEの患者においても右心機能不全を見つけることができ²⁹⁾、APTEの患者を重症度分類し治療法を決定³⁹⁾して、その効果を評価できる⁴⁰⁾という利点がある。さらに、心エコー図検査法は解離性大動脈瘤、心室中隔穿孔などの急激に血行動態を悪化させる疾患とAPTEの鑑別にも有用である⁴¹⁾。しかし、APTEが示す右心機能障害は慢性呼吸不全の急性増悪時と紛らわしい⁴²⁾ことがあり、その判断には注意が必要な場合もある。

結 論

今回の我々の研究により、生活習慣病である肥満と高脂血症がVTEの発症に関係することが確認された。しかし、肥満はVTEの類似症状をきたしやすい可能性がある。また、APTEの診断において心エコー図検査法はスクリーニング検査や確定診断法としてはやや不十分であるが、病態把握に有用であると考えられた。

要 約

目 的: 我が国では、急性肺血栓塞栓症(APTE)や深部静脈血栓症(DVT)を含め静脈血栓塞栓症(VTE)の頻度が増加してきている。

方 法: 過去4年間のVTE 75例(VTE群)、VTEの疑いで心エコー図検査を行った患者101例(N群)および対照50例(対照群)において高脂血症、肥満、高血圧、喫煙、糖尿病といった生活習慣病について比較検討した。

結 果: 高脂血症の頻度はVTE群が対照群より有意に高かった($p < 0.01$)。オッズ比は2.1(95%信頼区間1.43 - 3.08)であった。肥満も対照群に比べVTE群、N群で統計上有意に頻度が高く(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)、VTE群と対照群のオッズ比は2.7(95%信頼区間1.67 - 4.37)であった。その他のリスクファクターとリスクファクター数に差は認められなかった。肥満と高脂血症はVTEの発症に関与するが、肥満はVTE類似症状をきたしやすいことが示唆された。VTE群でAPTEに罹患した15例(APTE群)とN群で経胸壁心エコー図法が行われた38例(NC群)における右心負荷所

見の比較では, APTE群で三尖弁閉鎖不全, 右室拡大, 肺高血圧の頻度が統計上で有意に高かった。右室拡大と右室拡大 + 三尖閉鎖不全症は, 有用な急性右心負荷の間接所見であるが, pretest probabilityによってはAPTEを除外診断できない場合がある。

結論: 本研究により高脂血症と肥満がVTEの発症に関係していることが示唆された。また, APTEにおける心エコー図検査法は, 確定診断またはスクリーニング検査としては不十分であるが, 補足的な検査としては有用である。

J Cardiol 2006 Feb; 47(2): 63 - 71

文 献

- 1) Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; **121**: 877 - 905
- 2) Guillum RF: Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970 - 1985. *Am Heart J* 1987; **114**: 1262 - 1264
- 3) Hyers TM: Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**: 1 - 14
- 4) Kunieda T: Present status of pulmonary thromboembolism. *The Circulation Frontier* 2000; **6**: 32 - 42 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) Pavan D, Nicolosi GL, Antonini-Canterin F, Zanuttini D: Echocardiography in pulmonary embolism disease. *Int J Cardiol* 1998; **65**(Suppl 1): S87 - S90
- 6) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circ J* 2004; **68**(Suppl): 1080 - 1134
- 7) Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YFJM, Pieters FAA, Wellens HJJ: Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br Heart J* 1994; **72**: 52 - 57
- 8) Bounameaux H, Perrier A: Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J* 2003; **4**: 97 - 103
- 9) Riedel M: Emergency diagnosis of pulmonary embolism. *Heart* 2001; **85**: 607 - 609
- 10) Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A: Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; **21**: 180 - 183
- 11) Otto CM: Valvular regurgitation: Diagnosis, quantitation, and clinical approach. *in* Textbook of Clinical Echocardiography(ed by Otto CM), 2nd. Ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000; pp 265 - 300
- 12) Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Pieri A, Toccafondi S, Magazzini S, Berni G, Agnelli G: Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 1230 - 1235
- 13) Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G: Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; **101**: 2817 - 2822
- 14) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; **277**: 642 - 645
- 15) Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gherardi G, Feinleib M: Risk factors for pulmonary embolism: The Framingham Study. *Am J Med* 1983; **74**: 1023 - 1028
- 16) Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L: Smoking and abdominal obesity: Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: " The study of men born in 1913 ". *Arch Intern Med* 1999; **159**: 1886 - 1890
- 17) Sowers JR: Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; **115**(Suppl 8A): 37S - 41S
- 18) Vaya A, Mira Y, Martinez M, Villa P, Ferrando F, Estelles A, Corella D, Aznar J: Biological risk factors for deep vein thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; **26**: 41 - 53
- 19) 井上修二, 鳥飼陽子, 金井幸子: 肥満に関する疫学的事項. *日本臨床* 2003; **61**(Suppl 6): 555 - 563
- 20) National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Medical care for obese patients: Advice for health care professionals. *Am Fam Physician* 2002; **65**: 81 - 88
- 21) Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M: Hypercholesterolemia as a risk for deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1997; **88**: 67 - 73
- 22) Wilson BD, Pitas RE, Rodgers GM: Regulation of endothelial cell protein C activation by native and oxidized low density lipoprotein. *Semin Thromb Hemost* 1992; **18**: 11 - 17
- 23) Kokawa T, Abumiya R, Kimura M, Harada-Shiba M, Koh H, Tsushima M, Yamamoto A, Kato H: Tissue factor pathway inhibitor activity in human plasma: Measurement of lipoprotein-associated and free forms in hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 504 - 510
- 24) Ruhlenstroth-Bauer G, Hossmer G, Ottl J, Koenig-Erich S, Heinemann G: Highly significant negative correlations between erythrocyte aggregation value and serum concentration of high density lipoprotein cholesterol in a sample from a normal population and in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1987; **17**: 275 - 279
- 25) Vaya A, Martinez M, Carmena R, Aznar J: Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1993; **72**: 119 - 126
- 26) Rosenson RS, Lowe GDO: Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998; **140**: 271 - 280

- 27) Lentz SR, Fernandez JA, Griffin JH, Piegors DJ, Erger RA, Malinow MR, Heistad DD: Impaired anticoagulant response to infusion of thrombin in atherosclerotic monkeys associated with acquired defects in the protein C system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**: 1744 - 1750
- 28) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1182 - 1189
- 29) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry(ICOPER). *Lancet* 1999; **353**: 1386 - 1389
- 30) Kasper W, Meinertz T, Henkel B, Eissner D, Hahn K, Hofmann T, Zeiher A, Just H: Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986; **112**: 1284 - 1290
- 31) Otto CM: Cardiomyopathies, hypertensive and pulmonary heart disease. *in* Textbook of Clinical Echocardiography (ed by Otto CM), 2nd. Ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000; pp 183 - 212
- 32) Otto CM: Transthoracic tomographic views, normal anatomy, and flow patterns. *in* Textbook of Clinical Echocardiography(ed by Otto CM), 2nd. Ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000; pp 29 - 58
- 33) Kasper W, Geibel A, Tiede N, Bassenge D, Kauder E, Konstantinides S, Meinertz T, Just H: Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; **70**: 352 - 356
- 34) Jardin F, Dubourg O, Gueret P, Delorme G, Bourdarias JP: Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: Emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 1201 - 1206
- 35) Come PC, Kim D, Parker JA, Goldhaber SZ, Braunwald E, Markis JE: Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 971 - 978
- 36) Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J: Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; **65**: 101 - 109
- 37) Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H: Prognostic significance of right ventricular after-load stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; **77**: 346 - 349
- 38) Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L: Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; **134**: 479 - 487
- 39) Kreit JW: The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; **125**: 1539 - 1545
- 40) Goldhaber SZ: Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 691 - 700
- 41) Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, Maillier B, Jennesseaux C, Maes D, Chabert JP, Chapoutot L, Elaerts J: Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996; **17**: 779 - 786
- 42) Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV jr, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Taylor Thompson B, for the American Thoracic Society: The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 1043 - 1066