

## 抗凝固療法のコントロールレベルと合併症の関連：長期フォローアップ成績の検討

## Long-Term Follow-up in Patients Receiving Anticoagulation Therapy: Potency of Therapy and Complications

勝木 孝明\*<sup>1</sup>  
 斎藤 宗靖\*<sup>1</sup>  
 野田 敏剛  
 柳沼 淑夫\*<sup>2</sup>  
 細田 瑳一\*<sup>3</sup>

Taka'aki KATSUKI\*<sup>1</sup>  
 Muneyasu SAITO\*<sup>1</sup>  
 Toshitaka NODA  
 Toshio YAGINUMA\*<sup>2</sup>  
 Saichi HOSODA\*<sup>3</sup>

### Abstract

Many clinical trials have demonstrated the effectiveness of oral anticoagulation for the primary and secondary prevention of venous thromboembolism, myocardial infarction, systemic embolism and stroke. However, the relationship between potency and/or changes in anticoagulation therapy and frequency of complications is not clear. This study retrospectively investigated 157 patients (valvular heart disease 37, artificial valve replacement 19, atrial fibrillation 11, ischemic heart disease 55, post coronary artery bypass grafting 25, others 10; mean age  $55 \pm 12$  years) who received oral anticoagulation therapy for  $4.9 \pm 3.2$  years to investigate the development of complications. The thrombotest and prothrombin time were measured at follow-up examinations every month (mean interval 31 days). Target range of anticoagulation was 2.5 to 3.5 (international normalized ratio : INR). During the 770 patient-years of follow-up, seven major bleedings (cerebral, renal, gastrointestinal, etc.), 111 minor bleedings (subcutaneous, nasal, gum, etc. bleeding), 16 major thromboembolisms (cerebral, renal, etc. infarction) and 4 minor thromboembolisms (transient ischemic attack) were observed. INR at the onset of the complications was  $2.93 \pm 0.41$  in patients with bleeding and  $1.81 \pm 0.46$  in those with thromboembolism. INR was greater than 2.75 in all patients with major hemorrhage and less than 2.75 in those with major thromboembolism. Seventy-five percent of bleeding complications developed at the increasing phase of INR and 70% of thromboembolism at the decreasing phase. Cumulative rates free from bleeding complications with a mean INR of  $\leq 2.0$ , 2.0-2.5 and  $> 2.5$  were 76.8, 62.8 and 45.5%, respectively, at 5 years. The risk of hemorrhage was 8.8, 4.5 and 3.4% in those with INR  $> 4.0$ , INR 3.5-4.0, and INR 3.0-3.5, respectively. The risk of thromboembolism increased with decreased anticoagulation potency (0.89% with INR 1.0-1.5). To prevent complications during oral anticoagulation therapy, it is important to maintain INR in the range of 2.5-3.0 and minimize variations in anticoagulation potency.

### Key Words

anticoagulation, complications, international normalized ratio

### はじめに

抗凝固療法は弁膜症、人工弁置換術後患者や心室内血栓、心筋梗塞二次予防にも広く使用されており、その臨床的意義や長期予後の改善効果は多くの論文によ

り認められている<sup>1,2)</sup>。アメリカ心臓協会 (AHA) では、心筋梗塞患者の管理において、とくに心室瘤を有する患者に抗凝固療法を使用することを推奨している<sup>3)</sup>。また世界保健機関 (WHO) では warfarin による抗凝固療法の治療域を、深部静脈血栓症予防の場合には 2.0-

自治医科大学 循環器内科：〒329-04 栃木県河内郡南河内町葉師寺 3311-1, \*<sup>1</sup>(現)自治医科大学附属大宮医療センター 心臓血管科, \*<sup>2</sup>(現)同・総合医学：〒330 大宮市天沼町1-847, \*<sup>3</sup>(現)東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器内科

Department of Cardiology, Jichi Medical School : Yakushiji 3311-1, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, \*<sup>1</sup>(present) Cardiovascular Division, and \*<sup>2</sup>Department of Integrated Medicine, Jichi Medical School Omiya Medical Center : Amanuma-cho 1-847, Omiya 330, \*<sup>3</sup>(present) The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College

Received for publication June 4, 1992; accepted December 20, 1993 (Ref. No. 38-241)

Table 1 Major hemorrhagic complications

Patient No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Complication	Average TT-INR*	TT-INR at the onset of complication
1	49	F	MSR, AR, af	Rectal bleeding	2.12±0.55	3.12
2	65	M	ASD, MVR, MI	Abdominal wall hemotoma	2.34±0.83	3.73
3	82	F	MSR	Rectal bleeding	2.66±0.78	2.82
4	28	M	AR, post AVR	Knee joint hemotoma	2.56±0.80	2.83
5	66	F	MI (ant-, inf-)	Cerebellar hemorrhage	2.18±1.13	5.52
6	61	M	MI (ant-, inf-), AP	Renal hemorrhage	2.54±0.81	6.9
7	62	F	AP, CABG	Cerebral bleeding	2.34±0.51	2.78

\* mean±SD

MSR=mitral stenosis and regurgitation; AR=aortic regurgitation; af=atrial fibrillation; ASD=atrial septal defect; MVR=mitral valve replacement; MI=myocardial infarction; AP=angina pectoris; AVR=aortic valve replacement; CABG=coronary artery bypass grafting; TT-INR=international normalized ratio calculated from the data of thrombotest

2.5, 深部静脈血栓症治療・肺塞栓・一過性脳虚血発作予防のためには2.0–3.0, 心筋梗塞を含む動脈疾患・人工弁・移植動脈の血栓予防には3.0–4.5 (いずれも国際標準比, international normalized ratio: INR) とすることを提案している<sup>4)</sup>。

抗凝固療法の主な合併症は出血であるが, その出現は抗凝固療法の強度に比例し, INR 3.0 以上で起こしやすくとされる<sup>1)</sup>。しかし, これまで長期抗凝固療法中の合併症発生頻度に関する報告は少なく, Petty ら<sup>5)</sup>は, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作患者 310 例を対象としてプロトロンビン時間を 2 倍程度に延長させる抗凝固療法を行った結果, 生命に影響する重大合併症を起こす積算確率は, 半年で 1%, 1 年で 5%, 2–3 年で 7% と報告している程度である。さらに, 実際どのような測定値をとった場合, あるいは測定値が変動した場合に, 出血・塞栓症等の合併症を起こしやすいかについての報告もない。そこで, 今回 warfarin 長期単独投与患者における合併症の出現頻度を調べ, さらに合併症発現時の INR 値およびその変動状況を検討したので報告する。

### 対象と方法

1976–1989 年の 14 年間に 6 ヶ月以上の経過観察ができた自治医大循環器内科通院中の warfarin 投与患者 157 例 (年齢 55±12 歳, 観察期間 4.9±3.2 年) を対象とした。抗血小板薬, ticlopidine 等を併用した患者は対象から除外した。157 例の内訳は, 弁膜症 37 例, 人工弁置換術施行例 19 例, 虚血性心疾患 55 例, 冠動脈バイパス術後 25 例, 不整脈 (心房細動など) 11 例, その他 (血栓性静脈炎, 肺塞栓症など) 10 例であった。

外来における観察間隔は平均 31 日で, 診察時トロンボテストのほかに, 可能なかぎりプロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間を同時に測定した。

抗凝固療法の目標は, WHO の推奨治療域としたが, ほとんどの対象が動脈系の血栓予防に warfarin を使用していること, INR が 4.0 を超えると明らかに出血性合併症が増加するため, INR で 2.5–3.5, トロンボテストで 8–15% を全体の目安とした。今回は, 単純に合併症がどのような治療強度, 変動で発生しやすいかに注目したこと, 対象症例が少ないことから, WHO 推奨治療域の異なる疾患ごとの合併症発生頻度は検討しなかった。

検討の対象とした合併症は出血および塞栓症であるが, それらの中で脳出血, 消化管出血, 関節血腫を重篤な出血性合併症, 皮下出血, 歯肉出血などを小出血, 脳梗塞, 心筋梗塞, 末梢動脈閉塞を重篤な塞栓性合併症, 一過性脳虚血発作を小塞栓症として分類した。これらの合併症発症の有無は, 外来受診時ごとにチェックされた。

トロンボテストは TB テスト (三共), プロトロンビン時間はシンプラスチンオート (オルガノンテクニカ) を使用し測定した。トロンボテスト, プロトロンビン時間より, INR を算出し, それぞれ TT-INR, PT-INR とした。

$$INR = \left( \frac{\text{検体の凝固時間 (秒)}}{\text{正常血漿の凝固時間 (秒)}} \right)^{ISI}$$

なお ISI は international sensitivity index の略で, トロンボプラスチン製剤の力価を表示しており, 一次 WHO 国際参照品を基準としたトロンボプラスチン試

Table 2 Major thromboembolic complications

Patient No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Complications	Average TT-INR*	TT-INR at the onset of complication
1	48	M	MSR, AR, af	Pulmonary embolism	2.18±0.73	1.08
2	47	M	AR, post DVR	Pulmonary embolism	1.95±0.46	1.46
3	82	F	MSR	CI	2.66±0.78	1.29
4	42	F	MS, ASR	CI	1.79±0.32	1.47
5	33	M	AVR, VSD	CI	2.20±0.58	1.49
6	61	F	MSR, AR, af	CI	2.08±0.70	1.62
7	58	F	MS, af	CI	2.34±0.68	1.69
8	57	F	MS, af, DM	CI	2.19±0.55	2.43
9	68	M	MI(ant-), af, LV thrombus	Popliteal a. embolism	2.77±0.81	1.91
10	51	M	MI(ant-), DM	Lacunar stroke	2.44±0.89	2.45
11	68	M	M(inf-)	Renal infarction	2.34±0.83	1.1
12	68	F	MI(ant-), DM, AP	AMI	2.12±0.46	1.4
13	40	M	MI(ant-, inf-), AP	AMI	2.19±0.67	1.67
14	68	M	MI(inf-), AP	AMI	2.09±0.44	1.94
15	61	M	MI(ant-, inf-), AP	AMI	2.54±0.81	2.41
16	70	M	MI(inf-, ant-subend)	AMI	2.09±0.69	2.52

\* mean±SD

ASR=aortic stenosis and regurgitation; DVR=double valve replacement; VSD=ventricular septal defect; DM=diabetes mellitus; CI=cerebral infarction; AMI=acute myocardial infarction. Other abbreviations as in Table 1.

薬の相対力価を示す<sup>2)</sup>。

また前回受診時の測定値から INR の変動幅 ( $\Delta$ INR) を計算し、測定値変動の指標とした。

出血性合併症積算発生率は生命表分析から求めた。有意差検定は Log-Rank 法により行った。

## 結 果

157 例の患者につき、平均 4.9±3.2 年、延べ 770 患者・年の経過観察を行った結果、出血 118 件、塞栓症 20 件の合併症が発生した。実際の抗凝固療法の強度は TT-INR で 2.16±0.41 (20.6±8.7%) であった。これは目標治療域よりも低値であったが、患者の服薬状況や食事などに影響されるため厳密に目標治療域を維持するのが困難なこと、抜歯などの外科的処置を行うための休薬や合併症発生後の休薬による強度の低下などによって平均値が低下したものと考えられた。

### 1. 重篤な合併症の内訳

脳内出血、消化管出血、関節血腫などの重篤な出血性合併症は、延べ 770 症例・年の観察期間中 7 例にみられた (Table 1)。この出血性合併症はいずれも TT-INR が 2.75 以上 (10% 以下) のときに発生した。しかし出血が直接死因となったのは 66 歳、女の小脳出血 1 例の

みであった。皮下出血、血尿などの小出血は、52 例に 112 件発生した。

脳梗塞、肺梗塞、心筋梗塞を含む重篤な塞栓性合併症は、弁膜症 8 例、虚血性心疾患 8 例、計 16 例にみられた (Table 2)。弁膜症例では、8 件中 7 件が INR 2.0 以下で発生し (1 例は 2.43)、一時的にコントロールが不良のときに発症することがほとんどであり、平均 INR 値とは無関係であった。これに対して、虚血性心疾患では、トロンボテストが治療目標域に入っても心筋梗塞の再発がみられた。

一過性脳虚血発作等の小塞栓症は、弁膜症 2 例、虚血性心疾患 2 例に 4 件発生している。4 件とも小塞栓症発症時の INR は 2.5 以下であった。

### 2. 合併症と発症直前の INR

合併症発症直前に測定された TT-INR 値の分布を Fig. 1 に示す。重篤な合併症に注目すると、2.75 を境にして、それ以上で出血、また 2.75 以下で塞栓症が発生していた。中でも塞栓性合併症は 16 件中 15 件で WHO 推奨治療域 2.5-3.5 の下限以下で発生していた。小出血性合併症は、ほとんどすべての値に分布しているが、2.50 以上で増加する傾向が認められた。

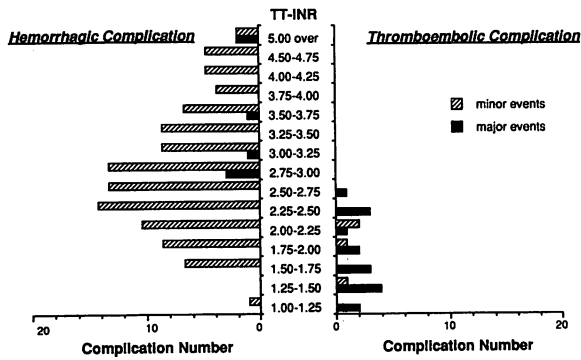


Fig. 1 Number of complications and INR of thrombotest (TT-INR) measured at the last follow-up examination before onset of complication

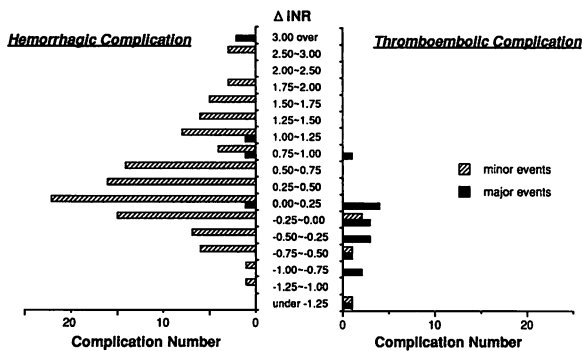


Fig. 2 Number of complications and changes in INR ( $\Delta$ INR) between the last two follow-up examinations (mean interval : 31 days) before onset of complication

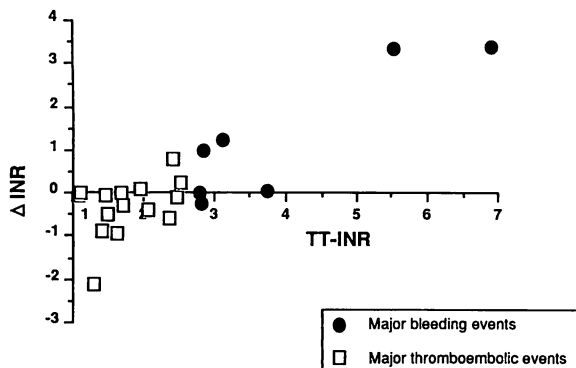


Fig. 3 TT-INR and  $\Delta$ INR measured at the onset of major complications

### 3. TT-INR の変動と合併症

合併症発症直前とその前の外来時の間(平均間隔 31 日)の INR の変動 ( $\Delta$ INR) と合併症発症数を Fig. 2 に示す。塞栓症は、主に INR 下降時にみられた。とくに心筋梗塞を除く重篤な塞栓症では、全例で INR が下降していた。これに対して重篤な出血性合併症は、1 例を

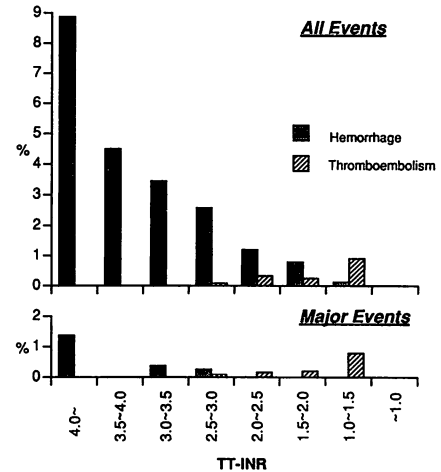


Fig. 4 Value of INR and rates of complication (number of events/number of measured points)

Total measured points were 7,613 : 7 major bleedings, 111 minor bleedings, 16 major thromboembolisms and 4 minor thromboembolisms.

除くすべての症例で、INR 上昇時に発生していた。小出血に関しては、とくに一定の傾向を認めなかった。

ほかに、出血、塞栓を問わず合併症の有無で 2 群に分けると、平均コントロール標準偏差は、合併症なし群で TT-INR  $0.52 \pm 0.23$ 、合併症あり群で  $0.67 \pm 0.22$  であり、合併症を認めた群でコントロールのパラッキが有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。また WHO 推奨治療域から逸脱した回数が多いほど、合併症頻度が増加する傾向が認められた。

### 4. 発症直前の INR と $\Delta$ INR

重篤な合併症出現例における発症直前の INR と  $\Delta$ INR の関係を Fig. 3 に示す。INR 2.75 を境に、出血性合併症例と塞栓性合併症例が分離された。また心筋梗塞例を除外すると、出血性合併症例では 1 例を除いて、INR 2.75 以上かつ  $\Delta$ INR が正、塞栓性合併症例では INR が 2.00 以下の低値で、かつ  $\Delta$ INR が負であり、両合併症を明確に分離することが可能であった。

### 5. INR 値と合併症の発現頻度

INR 値別に合併症の発現頻度を調べた結果を Fig. 4 に示す。出血性合併症は、重篤、小出血を問わず INR が高値であるほど多く発生した。塞栓性合併症は心筋梗塞を除くと、INR 2.0 以下で発生し、低値ほど発生率は増加した。

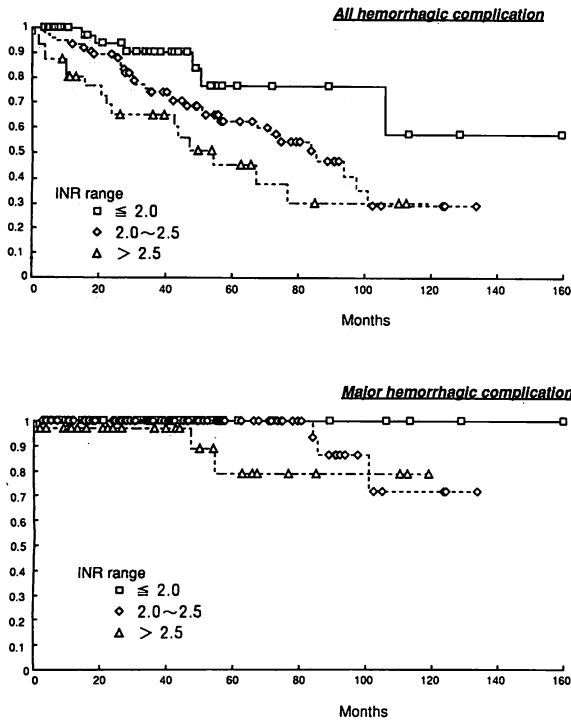


Fig. 5 Cumulative rates free from hemorrhagic complications in patients receiving oral anticoagulation therapy

Hemorrhage free curves for these groups (all hemorrhagic events) were significantly different at the  $p=0.008$  level.

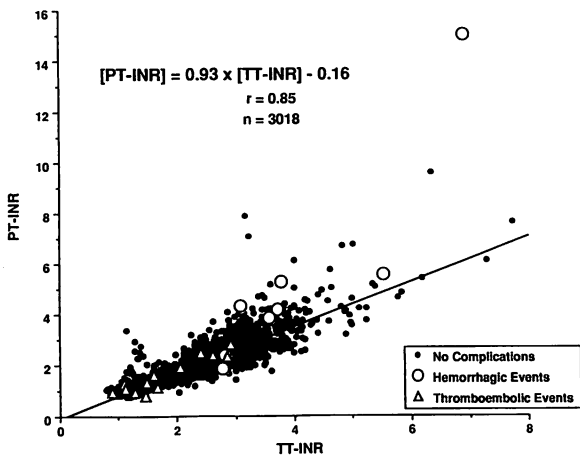


Fig. 6 Comparison between the thrombotest and prothrombin time values

PT-INR : INR from prothrombin time. Other abbreviations as in Table 1.

### 6. 平均 INR による出血性合併症積算発生率 (生命表分析)

全患者の観察期間中の平均 INR を求め、2.0 以下、2.0~2.5、2.5 以上の 3 群に分け、出血性合併症なしに経過する確率を生命表分析を用いて計算した (Fig. 5).

全出血性合併症、重篤な出血性合併症のいずれも、平均 INR が低い群ほど明らかに合併症なしに経過する確率が高かった ( $p=0.008$ , Log-Rank 法)。

### 7. TT-INR と PT-INR の関係

トロンボテストとプロトロンビン時間が同時測定可能であった 3,018 回の測定値の相関を示す (Fig. 6)。○で示した重篤な出血性合併症は回帰直線より上方に位置する傾向を示し、PT-INR のほうが高値をとる症例が多くみられた。これに対して、塞栓性合併症の値はほぼ回帰直線上に位置していた。

合併症発症時に部分トロンボプラスチン時間値を測定しえた症例では、出血性合併症 23 件中 18 件で部分トロンボプラスチン時間値が 1.25 倍以上に延長していた (平均 1.42 倍)。とくに腎出血を起こした症例では 2.6 倍、小脳出血症例では 1.9 倍に延長していた。これに対して、塞栓性合併症発症時には 12 件中 11 件で正常であった。

## 考 案

現在、経口抗凝固療法の指標として、プロトロンビン時間、トロンボテストが使用されている。これらの検査に用いられる標準試薬は種々の動物から抽出された組織トロンボプラスチンであるが、施設や測定キットにより測定値が異なり、抗凝固療法の強度がバラツキを生じる可能性がある。このため抗凝固療法におけるデータの標準化、互換性を保つことを目的として INR が提唱された<sup>4)</sup>。その後、1985 年に国際血栓止血学委員会および国際血液学標準化委員会は、抗凝固療法の強度を表示するにあたって INR を使用していない論文は受理しないように勧告しているが、現実にはこの勧告は無視され、INR は利用されていない<sup>6)</sup>。

今回の検討では、観察期間が長期にわたっており、測定時期によって検査キットのロットが変わるため、通常の報告に使用しているパーセント表示や倍数表示では異なるロット間での検査値の比較ができないこと、および他報告とのデータ比較を容易にするためトロンボテスト、プロトロンビン時間ともに INR 表示とした。

今回の研究において、合併症は患者個々の抗凝固療法の平均強度にも影響されるが、ごく短期間であっても、値が大きく変動し治療目標範囲からはずれた場合

に発生しやすいことが示された。出血性合併症は、小出血を含めて、INR が大きいときに発生率が高く、平均 INR でみても、高値を示す場合に合併症が発生しやすいことが明らかになった。生命表分析でも、平均 INR が高い群ほど合併症なしに経過観察できる確率は低下している。とくに注目すべきことは、致命的な結果を招きかねない重篤な出血性合併症が INR 2.75 以上で、しかも 1 例を除外すれば経過観察期間中に INR 値が増加しているときに発生していることである。これに対して、塞栓性合併症は、すべて INR 2.75 以下で発生しており、そのほとんどが対象疾患の WHO 推奨値以下であった。

虚血性心疾患を除けば、発生する合併症は抗凝固療法の強度を反映している。しかし、虚血性心疾患では、抗凝固療法と合併症の発生はほとんど関連しない。これは虚血性心疾患においては、心筋梗塞の再発を必ずしも抗凝固療法の合併症としてとらえることはできず、原疾患の進行そのものである可能性が考えられるからである。

INR 2.0 以上で心筋梗塞以外の重篤な塞栓性合併症を発生した 2 例は、いずれも糖尿病を合併しており、warfarin 投与開始以前に上腸間膜動脈塞栓症、脳梗塞、腎梗塞の既往を有し、動脈硬化が全身に進行していたと考えられる症例であった。塞栓性合併症は、原疾患の進行状況、全身の動脈硬化の状態、年齢、基礎疾患の有無などに関連して発生するため、発生原因を単純に抗凝固療法に関連づけて論ずることが不可能である。今回の検討では心筋梗塞を塞栓性合併症に含めたが、今後の検討においては、合併症を基礎疾患や治療目的によって定義・限定する必要があると考えられた。

抗凝固療法を行ううえで、皮下出血などの小さな合併症は避けえないが、今回の検討では、生命予後に影響する重篤な出血性合併症は、INR 2.75 以下では発生

しなかった。塞栓性合併症も INR 2.0 以上ではほとんど発生していなかった。また、合併症発生直前の INR の変動をみると、INR 上昇時には出血、下降時には塞栓症と比較的明確に分けることができた。このことから、抗凝固療法では合併症の発生を最小限におさえるには、INR 2.5–3.0 程度の範囲に収め、かつ変動を最小にすることが重要であると考えられた。さらに、WHO の治療域に準じ、原疾患の状況・リスクに合わせてコントロール領域を考慮すべきである。たとえば人工弁置換術後の症例では、3.0–4.5 の治療域とすると塞栓症は確実に予防できるものの、今回示したように出血性合併症は激増することを念頭において、コントロールすべきであると思われた。

今回、トロンボテストとプロトロンビン時間の同時測定を行い、合併症発生時の測定値についても検討した。トロンボテストとプロトロンビン時間は、INR 値に換算すると非常に良好な相関を示すが、合併症発生時の値をみると、抗凝固療法が強めで出血を起こすような時点ではプロトロンビン時間のほうが高い値を示しており、ほぼすべての点で回帰直線より上方に位置していた。トロンボテストの値が飽和してもプロトロンビン時間は飽和せず、出血合併症の予防により有効である可能性が示された。しかし一般的には抗凝固療法を行ううえで、トロンボテスト、プロトロンビン時間の間に指標としての差はなく、どちらを選択しても問題はないと思われた。

本来、抗凝固療法では影響を受けないと考えられる部分トロンボプラスチン時間は、同時測定を行っていると、値が延長しているときに出血を起こしやすい傾向があった。このことより、抗凝固療法以外の全身状態の変化などによっても合併症が引き起こされることが考えられ、抗凝固療法時に部分トロンボプラスチン時間の測定を併用することの有用性が示唆された。

## 要 約

抗凝固療法中の出血・塞栓症などの合併症の出現を、合併症発現時の国際標準比 (INR)、発現前 (平均 31 日前) からの INR の変動 ( $\Delta$ INR) を指標として検討した。対象は 6 ヶ月以上の外来経過観察を行った warfarin 投与患者 157 例 (弁膜症 37 例, 人工弁置換術後 19 例, 心房細動などの不整脈患者 11 例, 虚血性心疾患 55 例, 冠動脈バイパス術後 25 例, その他 10 例, 年齢 55 ± 12 歳) であった。観察期間は 4.9 ± 3.2 年, 抗凝固療法の目標治療域は INR で 2.5–3.5 (トロンボテストで 8–15%) であった。全症例の平均 INR は 2.16 ± 0.41 (トロンボテスト 20.6 ±

8.7%)であった。

観察期間中に発生した合併症は、出血118件(脳出血, 腎出血, 消化管出血など重篤な出血7件, 皮下出血, 鼻出血, 歯肉出血などの小出血111件), 塞栓症20件(脳梗塞, 腎梗塞など重篤な塞栓症16件, TIAなどの小塞栓症4件)であった。合併症発生時のINRは、出血群 $2.93 \pm 1.01$ , 塞栓群 $1.81 \pm 0.46$ であり、出血群の75%ではINRが上昇, 塞栓群の70%ではINRが下降している時期の発生であった。とくに重篤な合併症のみ取り上げると、INR 2.75以上で出血が、また2.75以下で塞栓が発生しており、明確に2群に分けられた。出血性合併症発生時にプロトロンビン時間INRは、同時測定したトロンボテストINRよりも高値を示し、プロトロンビン時間のほうが出血性合併症の出現に関して感度が高いことが示された。

測定時に起こる出血性合併症の頻度はINR 4.0以上で8.8%, 3.5-4.0で4.5%, 3.0-3.5で3.4%であり、INRの低下に伴ってその頻度は低下した。塞栓性合併症はINR 2.5-3.0で0.08%, 1.0-1.5で0.89%とINR値が低下するに従って頻度が増加した。生命表分析によると、出血性合併症を起こさずに5年経過する確率は、平均INR 2.0以下の症例で76.8%, 2.0-2.5で62.7%, 2.5以上で45.5%であった( $p=0.008$ )。

抗凝固療法ではINR 2.5-3.0を目標とし、かつ変動を最小限にすることが合併症発生予防に重要であり、プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間を併用することは合併症発現予測に役立つと考えられた。

*J Cardiol 1994; 24: 203-209*

## 文 献

- 1) Hirsh J: Oral anticoagulants. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1865-1875
- 2) Smith P, Arnesen H, Holme I: The effect for warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; **323**: 147-152
- 3) American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction): ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82**: 664-707
- 4) 風間睦美, 安部 英: 経口抗凝固療法ガイドライン: British Committee for Standardization in Haemostasis and Thrombosis Task Forceの報告(1984.5)に基づく国際血液学標準化委員会. 血と脈管 1985; **16**: 431-440
- 5) Petty GW, Lenihan L, Mohr JP, Hauser WA, Weitz J, Owen J, Towey C: Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol* 1988; **23**: 570-574
- 6) Hirsh J: Standard monitoring of warfarin in North America: Time for change. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 257-258