

## 第5章：予防法一般

静脈血栓塞栓症(VTE)の多くは無症候性であるため、早期発見は困難なことが多く、予防が極めて大切である。整形外科関連で予防が必要な外傷や術式として、骨盤・下肢骨折、人工股関節・膝関節手術、脊椎・脊髄損傷などがある。上肢の骨折においてもVTE発生の報告例があるが、極めて稀であり一般的には予防は不要とされている。下肢の骨折、特に寛骨臼骨折から股関節骨折、大腿骨骨幹部骨折、膝周囲骨折まではDVTの危険性の高い骨折部位として認識され、下肢の近位部骨折ほど発生率が高い。

一方、膝より遠位の骨折やアキレス腱断裂、足関節の靭帯損傷に対するギプス固定後のVTE発生の報告もみられるが、予防の要否については議論があり結論が出されていない。外来通院となることが多い下肢ギプス固定患者に、どこまでの予防を行うかべきかは難しい問題である。

年齢的には高齢になるほどVTEの発生頻度は高くなると報告され、高齢者には十分な予防を行うのは当然であるが、小児のVTE発生は稀であり、一般的には小児骨折患者のVTE予防は不要とされている。

VTEの予防には①理学的予防法、②薬物的予防法、③その他の予防法が挙げられる。単独でVTEをほぼ完全に予防する手段はなく、患者個々の状況に合った施行可能な方法を組み合わせる方がより効果的である。

### ① 理学的予防法

弾性ストッキングや弾性包帯の使用、間欠的空気圧迫装置(カーフポンプタイプ、フットポンプタイプ)、下肢運動(足関節の底背屈運動、足挙げ運動など)がある。理学的予防の利点は出血の危険性がないことである。一方、欠点として装着方法や装着時間、運動の指示がしっかりと守られていなければ効果の発現に乏しいことが挙げられる。

### ② 薬物的予防法

我が国で使用可能な薬物には抗凝固薬の内服(ワルファリン、アスピリンなど)や注射(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスなど)がある。薬物的予防の利点は他の予防法と比較して有効性が高いことである。一方、出血などの副作用に注意が必要である。

### ③ その他の予防法

早期離床による歩行運動や下肢の屈伸運動は下腿のポンプ機能を活性化させ、静脈うっ滞を減少させることによってDVT発生頻度を低下させる。早期離床が困難であれば、下肢の関節運動や挙上運動を積極的に行うことも大切である。脱水もVTEの危険因子であり、骨折患者や外傷患者では出血や、疼痛による食事摂取制限のため水分不足になりやすいことに留意する必要がある。

37

38 〈クリニカル・クエスチョン〉

39 1. 外傷患者に対する適切な予防法は？

40 <解説>

41 外傷患者、特に VTE の高リスクとされる重症外傷 (ISS>9、ICU 管理を要する多発外傷、  
42 重症頭部外傷、骨盤骨折など定義は様々) に対する適切な予防法の選択とその効果につい  
43 ては、いまだ明確な指針がない。予防法は VTE 発生リスクの階層化に応じて低分子ヘパリン  
44 ン、未分画ヘパリン、下肢空気圧迫法による予防法を、損傷部位や重症度、出血リスクを  
45 考慮しながら使用することになるが、その予防効果については一定の見解は得られていな  
46 い。

47

48 <サイエンティフィック・ステイトメント>

- 49 1) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低用量未分画ヘパリン群と下肢空気圧迫法  
50 群を比較した結果、両群間に DVT 発生率に有意な差は認められなかった。(2, 9: EV  
51 level II)
- 52 2) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低用量未分画ヘパリン群、下肢空気圧迫法  
53 群、コントロール群を比較した結果、予防群はコントロール群に比較して有意に DVT  
54 発生率の減少を認めた。しかし、低用量未分画ヘパリン群と下肢空気圧迫法群間には  
55 有意な差は認められなかった。(3: EV level II)
- 56 3) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低用量未分画ヘパリン群、下肢空気圧迫法  
57 群、コントロール群を比較した結果、いずれの群間においても DVT 発生率に有意な差  
58 は認められなかった。(1, 4, 5, 6: EV level II)
- 59 4) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低分子ヘパリン群と低用量未分画ヘパリン  
60 群を比較した結果、DVT 発生率は低分子ヘパリン群に有意な減少を認めた。(7: EV  
61 level I-B)
- 62 5) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低分子ヘパリン群と下肢空気圧迫法群を比  
63 較した結果、両群間に有意差を認めなかった。(8: EV level II)
- 64 6) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低用量未分画ヘパリンおよび下肢空気圧迫  
65 法併用群と下肢空気圧迫法群を比較した結果、両群間に有意差を認めなかった。(10:  
66 EV level II)
- 67 7) 重症外傷患者に対して低用量未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、機械的予防法、未予  
68 防群間において DVT 発生率を比較検討した報告は、いずれも研究デザインや予防法が  
69 異なり、どの方法が有効であるかの高いエビデンスは得られなかった。(11: EV level  
70 I-A)
- 71 8) 重症外傷患者に対する DVT 予防法として、低分子ヘパリンの使用は有効な方法である  
72 が、頭部外傷および非観血的に治療された腹部実質臓器損傷を伴う患者における安全

73 性については更に研究が必要である。(12: EV level II)  
74 9) 重症頭部外傷、脊椎外傷患者に対する VTE 予防法として下肢空気圧迫法群と低分子ヘ  
75 パリン群を比較した結果、DVT 発生率と致死性 PE 発生率に差はなく、輸血量は低分  
76 子ヘパリン群に有意に多かった。(13: EV level Ib )

77

## 78 <エビデンス>

- 79 1) 重症外傷患者（下肢骨折、骨盤骨折、昏睡、脊椎外傷、四肢麻痺、下肢複合損傷、VTE  
80 の既往あり、静脈吻合、45 歳以上、3 日以上のベッド上安静）177 例 356 肢を PCH(Pneumatic  
81 compression hose) 群:81 例、PCH+低用量未分画ヘパリン群:53 例、低用量未分画ヘパリン  
82 群:18 例、予防なし群:25 例の 4 群に分け(割りつけは主治医の判断)、VTE 発生率を検  
83 討した前向き研究。低用量ヘパリンは 5000 単位 8 時間毎に施行。プレチスモグラフィ  
84 または 2 Dimensional 超音波を入院直後と週 1 回施行し、陽性例に静脈造影を施行した。  
85 PE 診断は臨床症状のあった場合、肺換気/血流シンチまたは肺動脈造影を施行。結果、  
86 VTE 発生率は 12 例(6.8%)で、診断は入院後 3~44 日(平均 16 日)であった。50%は 1 週間  
87 内に発症、症候性 PE は 4 例であった。VTE 発生率は各々、5 例(6%)、5 例(9%)、1 例(6%)、  
88 1 例(4%)であり各群間に有意差はなかった。Velmahos-8 前向きコホート (EV level II)
- 89 2) 18 歳以上の多発外傷患者 113 例が入院時に低用量ヘパリン群(皮下 5000 単位を 12 時間  
90 毎)および間欠的空気圧迫装置(SCDs)と弾性ストッキング併用群に分け VTE 発生率を前  
91 向きに比較検討。DVT 診断は超音波検査を用い、臨床的に PE が疑われた時に肺換気/血  
92 流シンチや肺血管造影を施行。結果、PE は 12 例に発生し、SCDs 群 9/76 例(11.8%)と低  
93 用量ヘパリン群 3/37 例(8.1%)の両群間に有意差なし。内訳は、DVT 5 例、PE 4 例、DVT  
94 と PE の両方 3 例で、PE での死亡例はなく、2 つの予防法に関連する大きな合併症もな  
95 かった。( knudson 1992 ) (EV level II 確定)
- 96 3) 平均 ISS >9 の 395 例の外傷患者（鈍的外傷 320 例と銃創外傷 75 例）を SCD(sequential  
97 compression device)群 : 189 例、低用量未分画ヘパリン群 : 92 例、予防なし群 : 114 例  
98 に分けて DVT 発生率を比較した前向きコホート研究。結果、予防群の DVT 発生率は予防  
99 なし群と比較して有意に減少した (2.9% VS 8.8%)。しかし、SCD 群(2.7%)とヘパリン群  
100 (3.2%)には有意差なかった。(DVT00262) (EV level II 確定)
- 101 4) 平均 ISS 16 の外傷患者 251 例を、空気圧迫法 (SCD 下腿-大腿) 群:44 例、低用量ヘパ  
102 リン群 (5000 単位 2 回/日) :32 例、コントロール群:64 例、および低用量ヘパリン群:19  
103 例 VS コントロール群:27 例、空気圧迫予防法群:26 例 VS コントロール群:39 例に分け、  
104 VTE 予防効果について検討した RCT。DVT 診断は duplex 超音波、PTE は V/Q スキャン、肺  
105 血管造影、病理解剖で行った。結果、いずれの予防法も有意な差は認められなかった。  
106 (DVT00275) (EV level II)
- 107 5) 平均 ISS 30 の多発外傷と GCS 8 以下の頭部外傷患者を、IPC 使用群:14 例、コントロー  
108 ル群:18 例に分け VTE 発生率を検討した。VTE 診断は、両下肢テクネシウム venoscans と  
109 肺換気/血流シンチを入院 6 日目までに 1 回行い、以後 1 カ月毎に歩行可能となるまで、  
110 または DVT や PE 発症時に施行。Venoscan で深部静脈に filling defect 同定時に下肢

111 静脈造影が施行され、肺動脈造影は V/Q スキャンで high probability または不確定時に  
112 施行された。結果、VTE 発生率は IPC 使用群 4/14 (28.6%)、コントロール群 4/18 (22.2%)  
113 で有意差はなかった。(Gersin1994) 前向き Controlled Clinical Trial (EV level II)

114 6) VTE のハイリスク外傷患者(平均 ISS 17.6) 458 例に主治医の判断で低用量ヘパリン 128  
115 例、空気圧迫装置 129 例、併用 138 例、DVT 予防なし 42 例に割りつけた。446 例(97.4%)  
116 は鈍的外傷で、骨折患者は 257 例(脊椎 24 例、下肢 183 例、長幹骨 213 例、骨盤 52 例)  
117 であった。結果、超音波検査で近位型 DVT を 10%(45/458 例)に確認。DVT 予防群の DVT  
118 発生率は低用量ヘパリン 8.6%、空気圧迫装置 11.6%、併用 8.0%で DVT 予防無し群の 11.9%  
119 と比較し、有意差を認めなかった。DVT リスク因子は年齢>60 歳(p=0.005)、ISS>  
120 30(p=0.005)、在院日数>7 日(p=0.004)、Trauma and Injury Severity Score≤86(p=0.01)、  
121 脊髄損傷(p=0.014)が有意であった。(EV level II)

122 7) ISS≥9 の外傷患者(頭蓋内出血は除く)を無作為に低用量未分画ヘパリン群(173 例)と低  
123 分子ヘパリン群(171 例)に割りつけ、DVT 予防効果を比較した二重盲検 RCT。未分画ヘパ  
124 リンは 5000 単位を 12 時間毎、低分子ヘパリンは enoxaparin 30mg 皮下注 12 時間毎を受  
125 傷後 36 時間内に開始。初期アウトカムは静脈造影で検索した DVT とした。結果、DVT 発  
126 生率は低分子ヘパリン群 31%、低用量未分画ヘパリン群 44%(p=0.014)で、近位型 DVT 発  
127 生率は低分子ヘパリン群 6%、低用量未分画ヘパリン群 15%(p=0.012)であった。大出血の  
128 出現率は 1.7%であり、低分子ヘパリン群 5 例、低用量未分画ヘパリン群 1 例であった。  
129 (Geerts1996) (EV level I-B)

130 8) AIS 3 以上、GCS 8 以下、脊椎・骨盤・下肢骨折、血管損傷、年齢 50 歳以上の危険因子  
131 を有する患者 372 名を、ヘパリン使用可能か否かで 2 群に分けた前向き研究。ヘパリン  
132 使用群は無作為に低分子ヘパリン使用群:120 例(エノキサパリン 30mg 皮下注 12 時間毎)  
133 と下肢空気圧迫法施行群:82 例に分け、更に下肢損傷の有無によって SCD 群:61 例  
134 (Kendall Healthcare Inc.) と AVI 群:21 例に分けた。ヘパリン非使用群:170 例は SCD  
135 群:138 例と AVI 群:32 例に分けた。結果、DVT 発生率は 2.4%であり、予防のない高リス  
136 ク外傷患者の予想発生率 9.1%に比較し有意に減少。低分子ヘパリン群の発生率は 0.8%、  
137 SCD 群では 2.5%、AVI 群では 5.7%で症例数も少なく、各々の群間に有意差なし。低分子  
138 ヘパリンの出血合併症は 1 例のみであり、低分子ヘパリンは高リスク外傷患者に対し安  
139 全で効果的な予防法である。(Knudson1996) (EV level II)

140 9) Level-1 trauma center に入院した外傷患者中、長期間のベッド上安静、GCS7 以上、脊  
141 椎損傷、下肢や骨盤骨折などの基準を満たす 343 例にカラードップラー検査を入院後 48  
142 時間以内、週毎、2 週毎、その後は月毎に行った。DVT 予防として未分画ヘパリン 5000  
143 単位 12 時間毎に皮下注が 46.6%、弾性ストッキングが 74.0%、空気圧迫装置が 81.3%に  
144 行われ、予防なしは 3.8%であった。結果、VTE は 23 例に発生し、DVT 20 例(5.8%)、PE 3  
145 例(0.9%)であった。未分画ヘパリンで治療された 160 例の DVT 発生率 3.1%は、その他の  
146 DVT 発生率 9.0%より低い傾向にあった(p=0.053)。弾性ストッキングや空気圧迫装置は  
147 DVT を低下させる傾向になかった。(DVT00475) (EV level II)

148 10) ICU 入室患者または重度頭部外傷(GCS 8 点以下)、骨盤骨折(単純恥骨枝骨折を除く)、

149 下肢骨折、広範軟部組織損傷、手術が必要な腹部臓器損傷、胸部外傷、ISS 16 以上の重  
150 症外傷患者 200 例に対して週 1 回超音波検査を施行し、近位型 DVT を前向きに検索。DVT  
151 予防は、低用量未分画ヘパリン 5000 単位皮下注を 8 または 12 時間毎に入院後早期に開  
152 始。同時に、SCDs を両下肢に装着。局所に外傷がある場合には、SCDs は上肢か下肢の可  
153 能な部位に装着。患者の 97.5% で SCD を使用、46% に LDH を投与、45% で双方を実施した。  
154 結果、低用量未分画ヘパリンと SCDs の併用 90 例中 12 例 (13.3%)、SCDs 単独 105 例中 14  
155 例 (13.3%) に DVT を認め、両群間に有意差はなかった。(DVT00705) **前向き研究 (EV level**  
156 **II)**

157 11) 外傷患者に対する適切な VTE 予防法を検討するため、予防法、スクリーニング法、危  
158 険因子、IVC フィルターの役割について記載のある文献について meta-analysis を行っ  
159 た。19 の RCT、37 の Single-cohort study、17 の Comparative-cohorts study を収集し  
160 たが、いずれの報告も研究デザインや予防法が異なり質は低いものであった。結果、低  
161 用量未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、機械的予防法のいずれの方法が有効であるとし  
162 るエビデンスも、未予防法と比較しても有効であるとするエビデンスも得られなかった。  
163 (Velmahos2000) **(EV level I-A)**

164 12) 年齢 50 歳以上、ISS 16 以上、大腿静脈カテーテル留置、AIS 3 以上の外傷、GCS 8 以  
165 下、骨盤・大腿・脛骨の骨折、静脈損傷のうち 1 つ以上満たすハイリスク外傷患者 118  
166 例に対する低分子ヘパリン(エノキサパリン)の予防効果についての前向きコホート研究。  
167 対象は鈍的外傷で入院期間 72 時間以上、ISS 9 以上でエノキサパリン(30mg 皮下注を  
168 12 時間毎)を入院後 24 時間以内に開始した患者。DVT 診断はカラードップラー、PE 診断  
169 は造影 CT または肺血管造影を用いた。結果、下肢 DVT 発生は 2 例 (1.7%) で、内 1 例が近  
170 位型であった (95 % 信頼区間 0 -6)。脾臓損傷患者 2/12 例 (17.7 %) が、初期の非手術的  
171 治療に失敗。他に出血性合併症や症候性 PE 発症もなかった。結論、エノキサパリンはハ  
172 イリスクな重症外傷患者における VTE 予防に有効。しかし、閉鎖性頭部損傷および非観  
173 血的に治療された実質性腹部臓器損傷を伴う患者における安全性は更に研究が必要。  
174 (DVT01085) (prospective single-cohort observational study) **(EV level II)**

175 13) 重症頭部外傷/脊椎外傷 120 例を無作為に間欠的空気圧迫法(フロートロンまたはフッ  
176 トポンプを入院時より使用)による IPC 予防群:60 例、低分子ヘパリン(エノキサパリン  
177 40mg/日)による LMWH 予防群:60 例に割りつけた RCT 研究。年齢 14 歳未満、肝機能・腎  
178 機能不全、脊髄損傷、DVT の既往、出血リスクの高いもの (血小板 < 10 万、INR > 1.5)  
179 と抗凝固療法施行例を除外。DVT 検索はカラードップラーを入院時、入院中は毎週、退  
180 院後 1 週後に施行。また、大腿と下腿周囲径が 10% 以上増加した場合に DVT スクリーニ  
181 ング施行。結果、ICU 入院期間、平均 ISS、離床期間は両群間で有意差なし。DVT 発生率  
182 は IPC 群 4 例 (6.6%)、LMWH 群 3 例 (5.0%) で有意差なし。致死性 PE 発生率は IPC 群 2 例  
183 (3.3%)、LMWH 群 4 例 (6.6%) で有意差なし。死亡率は IPC が 7 例 (11.6%)、LMWH が 8 例  
184 (13.3%) で有意差なし。両群間で有意差がみられた合併症は輸血量であった (IPC 群:平  
185 均  $0.9 \pm 1.7$  unit、LMWH 群:  $2.8 \pm 1.3$  unit) ( $p=0.03$ )。Mechanical ~ 20 RCT **(EV level**  
186 **Ib )**

187

188 <文献>

- 189 1) Velmahos-8: Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, et al. Venous  
190 thrombosis in patients with major trauma. Am. J. Surg 1990; 159: 365-369
- 191 2) Knudson 1992: Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, et al: Thromboembolism following  
192 multiple trauma. J Trauma 1992; 32(1): 2-11
- 193 3) DVT00262: Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, et al: Efficacy of deep venous  
194 thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups.  
195 J Trauma 1993; 35(1): 132-139
- 196 4) DVT00275: Spannagel U, Kujath P: Prevention of venous thromboembolism in trauma  
197 patients. J Trauma 1994; 37(3): 480-487
- 198 5) Gersin 1994: Gersin, Keith, Grindlinger, Gene, Lee, Victor, Dennis, Richard, Wedel,  
199 Suzanne, Cachecho, Riad: The efficacy of sequential compression device in  
200 multiple trauma patients with severe head injury. Journal of Trauma-Injury  
201 Infection & Critical Care. 1994; 37(2): 205-208
- 202 6) Napolitano LM, Garlapati VS, Heard SO, et al: Asymptomatic Deep Venous Thrombosis  
203 in the Trauma Patient: Is an Aggressive Screening Protocol Justified? J Trauma  
204 1995; 39(4): 651-659
- 205 7) Geerts 1996: Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin  
206 with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism  
207 after major trauma. N Engl J Med 1996; 335:701-707
- 208 8) Knudson 1996: Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S: Use of low  
209 molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. J  
210 Trauma 1996; 41(3):446-459
- 211 9) DVT00475: Is deep vein thrombosis surveillance warranted in high-risk trauma  
212 patients? The American Journal of Surgery 1996; 172(2): 210-213 Cohort Study  
213 II
- 214 10) DVT00705: Velmahos GC, Nigro J, Tatevossian R, et al: Inability of an aggressive  
215 policy of thromboprophylaxis to prevent deep venous thrombosis (DVT) in critically  
216 injured patients: are current methods of DVT prophylaxis insufficient? J Am Coll  
217 Surg 1998; 187(5): 529-533
- 218 11) (Velmahos 2000): GC Velmahos, J Kern, LS Chan, et al: Prevention of venous  
219 thromboembolism after injury: an evidence-based report-part I: analysis of risk  
220 factors and evaluation of the role of vena caval filters. J Trauma 2000; 49: 132-139
- 221 12) DVT01085: Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al: A potentially expanded role  
222 for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma  
223 patients. J Am Coll Surg. 2001; 192(2): 161-167
- 224 13) Mechanical ~ 20 (関連 3) : Mehmet Kurtoglu, M.D., Hakan Yanar, M.D., Yilmaz

225 Bilssel, M. D., Sevda Kizlirmak, M. D., Dincay Buyukkurt, M. D., Volkan Granit, M. D. :  
226 Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent  
227 Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. World J. Surg.  
228 2004; 28(10): 807-811

229

230 〈クリニカル・クエスチョン〉

## 231 2. 下肢骨折患者の DVT 予防は健側にも必要か？

232 〈解説〉

233 下肢骨折患者の DVT 発生肢は患側に多いと報告されているが、健側または両側での発  
234 生も稀ではない。股関節骨折患者に薬物的予防法を行った場合、健側での DVT 発生頻度  
235 は 25.8~27.7%であり、予防は健側にも必要である。

236

237 〈サイエンティフィック・ステイトメント〉

- 238 1) 股関節骨折患者の術後 DVT 発生率は低分子ヘパリン群 30%、プラセボ群 58%で、血栓の  
239 発生は患側 74.2%、健側 25.8%にみられた。(EV level C-Ib)
- 240 2) 低分子デキストランや理学的予防を行った股関節患者の術前・術後の DVT 発生は患側に  
241 多いが、健側や両側発生もみられた。(EV level C-Ib)
- 242 3) ISS 9 以上、5 日以上入院、薬物や機械的 DVT 予防のない外傷患者の両側性 DVT 発生率  
243 は 18%で近位型は 3%にみられた。(EV level C-Ib)
- 244 4) 股関節骨折患者の入院時 DVT 発生頻度は 9.8%で、血栓の発生は患側 46%、健側 23%、両  
245 側 31%にみられた。(EV level C-II)
- 246 5) 股関節骨折患者の術後 DVT 発生頻度は 61.9%で、血栓の発生は患側 62%、両側 38%にみ  
247 られた。(EV level C-II)

248

249 〈エビデンス〉

- 250 1) 40 歳以上の股関節骨折手術患者 68 例を低分子ヘパリン群(Fragmin):30 例とプラセボ  
251 群:38 例に分け、DVT 発生率と合併症を比較した前向き無作為 double-blind 調査。DVT  
252 診断には、125-I-fibrinogen uptake test (RFUT) で陽性時に静脈造影を施行。陽性  
253 時は技術的に可能なら静脈造影で確認。術前、術後 1, 3, 5, 7, 9 日目に DVT の有無を評  
254 価。結果、低分子ヘパリン群の DVT 発生率 9/30 例(30.0%)はプラセボ群 22/38(57.9%)  
255 に比較し有意に低率であった ( $p<0.03$ )。DVT 発生は患側 23/31 (74.2%) で健側 8/31  
256 (25.8%) に比較し有意に高かった ( $p<0.03$ )。(DVT00160) RCT(EV level C-Ib)
- 257 2) 低分子デキストラン、calf-pumping、大腿四頭筋訓練、弾性ストッキングを併用した  
258 大腿骨近位部骨折 104 例に対して術前 24 時間以内、術後 15-17 日に両下肢静脈造影  
259 を施行。結果、術後 VTE は大腿骨転子部骨折 2/49 例(4.1%)、大腿骨頸部骨折 10/59  
260 例(16.9%)で有意に大腿骨頸部骨折の発生率が高かった ( $P=0.034$ )。術前 DVT の発生は  
261 患側 12 例、健側 1 例、両側 1 例、不明 1 例で、術後 DVT の発生は患側 7 例、両側 1

- 262 例、不明 4 例であった。DVT は術前・術後ともに患側に多い。(DVT00026, RCT ) (EV level  
263 C-Ib)
- 264 3) ISS 9 以上の外傷患者で 5 日以上入院、薬物や機械的予防のない 349 症例に対し 1 日  
265 おきにインピーダンスプレチスモグラフィ、入院後 14-21 日または入院が 14 日以  
266 内の患者は、より早期に下肢静脈造影施行し DVT 発生率を調査。結果、DVT 発生率は  
267 58%で、外傷患者では顔面・胸部・腹部に関係する重症外傷 129 例中 50%、重傷頭部外  
268 傷 91 例中 54%、脊椎損傷 66 例中 62%、下肢整形外傷 182 例中 69%であった。DVT は骨  
269 盤骨折 100 例中 61%、大腿骨骨折 74 例中 80%、脛骨骨折 86 例中 77%に検出。この内、  
270 両側 DVT 発生率 18%で近位型は 3%にみられた。(DVT00352) (EV level C-Ib)
- 271 4) 股関節骨折 13/133 例(9.8%)は、入院時に静脈造影で DVT が確認された(患側 6 例、  
272 健側 3 例、両側 4 例)。入院後 2 日以内に血栓が確認された症例は 7 例(5.3%)であ  
273 るが、受傷から入院まで 2 日以上(8±5 日)遅れた 11 例のうち 6 例は、入院時に DVT  
274 (近位 2 例、遠位 4 例)が確認された。平均年齢、性別、骨折型の分布、DVT の既往  
275 に差はないが、入院までの期間は DVT 発生に有意な差(p<0.001)を認めた。DVT00508  
276 (EV level C-II)
- 277 5) 大腿骨近位部骨折患者で受傷から手術まで 48 時間以上となった 21 例の DVT 発生率を  
278 検討。患者は全て入院時から 5000 単位の未分画ヘパリン皮下注を 12 時間毎に施行。  
279 DVT 診断は、受傷後平均 59.5 時間後に静脈造影を施行。結果、DVT 発生率は 13 例(61.9%)  
280 で、全てが患側であったが 5 例は両側性であった。3 例は近位部、10 例は下腿部に発  
281 生し、内 3 例は 10cm 以上の大血栓であった。(DVT00802) (EV level C-II)

282

#### 283 <文献>

- 284 1) DVT00160: Jorgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, et al: The thromboprophylactic  
285 effect of a low-molecular-weight heparin(Fragmin) in hip fracture surgery. A  
286 placebo-controlled study. Clin Orthop 1992; 278: 95-100
- 287 2) DVT00026: Roberts TS, Nelson CL, Barnes CL, et al: The preoperative prevalence  
288 and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures  
289 treated with dextran prophylaxis. Clin Orthop 1990; 255: 198-203
- 290 3) DVT00352: Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al: A prospective study of venous  
291 thromboembolism after major trauma. The New England Journal of Medicine 1994;  
292 331(24): 1601-1606
- 293 4) DVT00508: Hefley FG, Jr., Nelson CL, Puskarich-May CL: Effect of delayed  
294 admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis  
295 associated with fractures about the hip. J Bone Joint Surg Am 1996; 78(4):  
296 581-583
- 297 5) DVT00802: Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ.:The preoperative prevalence of deep  
298 vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation.  
299 Injury 1999; 30(9): 605-607



300

301 <クリニカル・クエスチョン>

### 302 3. 下腿部の損傷に DVT 予防は必要か？

#### 303 <解説>

304 膝より遠位部の骨折や靭帯損傷に対してキャスト固定を行った患者の DVT 発生率は、  
305 予防を行わなかった場合 0.6%~19%と報告されている。この発生率のバラツキの原因は、  
306 損傷内容（骨折または靭帯損傷）、固定範囲（AK または BK キャスト）、固定期間、診断方  
307 法（超音波または静脈造影）によるものと考えられる。また、極めて稀ではあるが、症  
308 候性 PTE の発症が報告されている。このため、膝より遠位の単独損傷に対してキャスト  
309 固定を行った患者に対して、VTE 予防を行うべきか否については議論がある。欧州の一部  
310 の国では低分子ヘパリンによる予防を推奨する報告がみられるものの、その予防効果に  
311 ついては効果があるとする報告とないとする報告があり、一定の見解を得られるには至  
312 っていない。このため、費用対効果の観点から、第 8 回 ACCP ガイドラインでは「血栓予  
313 防をルーチンには行わないことを提案する」という表現にとどめており、今後の課題と  
314 なっている。

315

#### 316 <サイエンティフィックステートメント>

- 317 1) 膝より遠位損傷に対してキャスト固定を行った患者に対する DVT 予防として、低分子ヘ  
318 パリンは未予防群に比較し有意に DVT を予防し、合併症もみられない。(2, 3, 4, 7: EV  
319 level I-B)
- 320 2) 膝より遠位損傷に対してキャスト固定を行った患者に対する DVT 予防として、低分子ヘ  
321 パリンは未予防群と比較し DVT の発生率には差はみられない。(5: EV level I-B)
- 322 3) 膝より遠位損傷に対してキャスト固定を行った患者に対する DVT 予防として、低分子ヘ  
323 パリンはアスピリン群と比較し DVT の発生率には差はみられない。(8: EV level I-B)
- 324 4) 膝より遠位損傷に対してキャスト固定を行った患者では、症候性 VTE の発生頻度は極め  
325 て低く、予防は必要としない。(1: EV level II)
- 326 5) 外傷患者に下肢ギプス固定を行い、薬物予防を行ったが 11.8%に DVT がみられた。(6: EV  
327 level I-b)
- 328 6) 膝より遠位損傷に対してキャスト固定を行った患者における、症候性 PTE の症例報告が  
329 ある。(9: EV level VI)
- 330 7) 足部、足関節部の手術患者において、術後の DVT 発生率は 3.5%で、すべて遠位型であ  
331 ったとする報告がある。(EV level II)

332

#### 333 <エビデンス>

- 334 1) VTE 予防を行わない、膝関節より遠位の骨折患者（腓骨 39%、中足骨 30%、指節骨 12%、  
335 骨・距骨・足根骨 10%、脛骨 10%、膝蓋骨 5%）1174 例を対象とした前向きコホート研究。  
336 内 7%のみが手術され、他はキャスト固定を平均 42±35 日間装着。平均年齢 45 歳（16

- 337 ~93歳)で60%が女性、18%は他の minor injury を合併、99%が片側のみの損傷、0.5%  
338 が抗凝固薬を使用。受傷後14日、6週間、3ヵ月目に電話により調査された。結果、3  
339 ヲ月までに1174例中7例(0.6%)のみが症状を呈し、VTEと診断。内容は近位DVT 2  
340 例(0.2%)、遠位DVT 3例(0.3%)、非致死性PTE 2例(0.2%)であった。症候性VTEの  
341 発症は稀であり、予防は必要としない。(Selby 2005) (EV level II)
- 342 2) 膝下キャストまたはシリンダーキャストの保存的治療が選択された下肢外傷患者を、低  
343 分子ヘパリン群176例とコントロール群163例に分けDVT発生率を検討したRCT。損傷  
344 内容はII度捻挫、III度捻挫、骨折、その他の順に多かった。平均固定期間は低分子  
345 ヘパリン群15.2日、コントロール群18.8日であった。低分子ヘパリン(Mono-Embolex  
346 NM)は患者自身が1回/日皮下注した。DVTは臨床症状、plethysmography、B-mode超音  
347 波装置、duplex scanで診断。結果、DVT発生率は低分子ヘパリン群0%、コントロール  
348 群4.3%で、出血合併症もみられなかった。(Kock 1995) (EV level I-B)
- 349 3) 下肢骨折(脛骨、膝蓋骨、足関節部、足部)またはアキレス腱断裂で5週間以上固定  
350 を要した患者440例を低分子ヘパリン群(reviparin 1回/日)とプラセボ群に分けVTE  
351 発生率を検討した二重盲検RCT。VTE診断はキャスト除去後1週間以内に臨床症状で疑わ  
352 れた症例に下肢静脈造影を行い、371例が調査可能であった。結果、DVTは低分子ヘパ  
353 リン群で17/183例(9.3%)、プラセボ群35/188例(18.6%)であった(odds比0.45; 95%  
354 信頼区間, 0.24-0.82)。DVTは遠位型が多く、各々14例と25例。近位型は各々3例と  
355 10例であった。PEはプラセボ群に2例(1.1%)発症。出血その他の合併症はみられな  
356 かった。(Lassen 2002) (EV level I-B)
- 357 4) 手術必要な膝より遠位の骨折患者(脛骨、腓骨、足関節部の骨折患者)265例を、低分子  
358 ヘパリン dalteparin 5000anti-Xa 単位/日皮下群134例とプラセボ群131例に分けVTE  
359 発生率を検討したRCT。DVTスクリーニングは受傷後14日、6週間、3ヵ月に duplex  
360 ultrasoundで検索。結果、両群間に年齢、性別、骨折タイプの差はなし。98%の患者が  
361 3ヶ月間追跡できた。VTE発生数は5例(1.9%)で、2例が無症候性DVT、2例が症候性  
362 DVT、1例が症候性PTEであった。発生率は低分子ヘパリン群2例(1.5%)、プラセボ群  
363 3例(2.3%)で有意差なし(p=0.68)。大出血はなく、小出血は3例にみられ、2例が低  
364 分子ヘパリン群であった。(Selby 2007) (EV level I-B)
- 365 5) 3週間以上の膝下ギプス固定患者(18歳以上)を低分子ヘパリン群:148例(tinzaparin  
366 3,500IU/日皮下注をギプス除去まで)と未予防群:152例の2群に分けDVT発生率につ  
367 いて検討したRCT。骨折111例(75%)・109例(72%)、腱断裂27例(18%)・34例(22%)、そ  
368 の他10例(7%)・9例(6%)であった。ギプス除去日に患側の静脈造影を行い、2名の放射  
369 線科医により別々に診断。結果、95例が研究から脱落。ギプス装着期間は平均5.5週  
370 間。DVT発生率は13.7%で、低分子ヘパリン群10/99例(10.1%)、コントロール群18/106  
371 例(17.0%)で、両群間に有意差なし(odd比0.55: 95% CI= 0.34-1.26)。症候性DVT  
372 は0例、近位DVTは1例、PE発症は0例であった。骨折、腱断裂の損傷別においても  
373 DVT発生率に差はなかった。(Jorgensen 2002) (EV level I-B)
- 374 6) 外傷患者で下肢ギプス施行した204例の患者に対し、Fraxaparine(0.3ml)を10日間予

375 防投与して超音波で DVT スクリーニング施行した RCT。結果、24 例(11.8%)に血栓を認  
376 め、17 例は無症候であった。内 19 例に静脈造影を行って確定した。(Habscheid ) (EV  
377 level I-b)

378 7) 7 日間以上ギプス固定した 16 歳以上の下肢外傷患者 253 例を、低分子ヘパリン使用群  
379 (Nadroparin 36mg/日をギプス除去まで)126 例、コントロール群 127 例の 2 群に分け DVT  
380 発生率、合併症について比較した RCT。両群間の基本データ (身長、体重など)、ギプ  
381 ス期間、危険因子に有意差なし。DVT 診断はギプス除去時、手術前、臨床的に DVT 疑わ  
382 れる時に超音波検査で行い、陽性時に静脈造影を施行。結果、DVT 発生率は低分子ヘパ  
383 リン群で有意に低率であった(4.5% VS 16.5%) (p<0.01)。サブグループとして靭帯や軟  
384 部組織損傷患者では 2.3% VS 11.2%、骨折患者では 10.3% VS 29.0%で有意差あり。危険  
385 因子では 40 歳以上、喫煙、肥満 (110% Broca 以上) が有意であった。出血性の合併症、  
386 アレルギー、皮膚壊死、血小板減少、注射部での直径 5cm 以上の血腫などの副作用はみ  
387 られなかった。(DVT00275 03) (EV level I-B)

388 8) バンデージまたはギプス固定を必要とした下肢損傷患者 287 例を低分子ヘパリン (クリ  
389 バリン 1750) 1 回/日皮下注群 143 例とアスピリン 500mg 2 回/日経口群 144 例に分け、  
390 DVT 発生率を調査した RCT。ギプス除去後、全例に臨床検査およびカラーコードデュブ  
391 レックス超音波検査を施行。血栓症が疑われた場合に静脈造影を施行。結果、DVT 発生  
392 率はヘパリン群 9 例(6.3%)、アスピリン投与群 7 例(4.8%)であり、両群間に差はなく臨  
393 床上問題となる薬剤の副作用は認めなかった。(DVT00751) (EV level I-B)

394 9) 足関節骨折術後 2~4 週内に PE 発症した 3 例報告がある。症例 1: 41 歳男性。術後 2 週  
395 で胸痛出現。肺動脈の CT アンギオで肺動脈下葉に血栓が認められた。症例 2: 54 歳男  
396 性。術後 4 週で呼吸不全、左側胸痛出現。肺換気/血流シンチで PE と診断した。症例  
397 3: 42 歳女性。術後 15 日目で胸痛出現。術後 25 日目に再び胸痛出現。CT アンギオで両  
398 肺動脈に血栓を認め、左総大腿静脈に DVT も認められた。この 3 例には以下の危険因子  
399 が存在。①予防的抗凝固薬の投薬なし。②ギプスか副木による固定あり③40 歳を超え  
400 る年齢④1 と 2 例目には標準体重を超えた肥満あり。(DVT 01249, EV level VI)

401 10) 予防のない足部や足関節部に手術施行した患者 201 例の DVT 発生率を調査した前向  
402 き研究。DVT 検索は duplex 超音波検査を両下肢に施行。結果、7 例(3.5%)に下腿部の血  
403 栓を認めた。経過観察の超音波検査では下腿近位に血栓が進行した症例はなかった。DVT  
404 の危険因子は術後の安静期間、足部後方の手術、タニケット時間、高年齢であった。  
405 (Gregory 2002 ) (EV level II)

406

#### 407 <文献>

- 408 1) Selby 2005: Selby R, Geerts WH, Crowther MA, et al. A prospective cohort study of  
409 the epidemiology of symptomatic thromboembolism (VTE) after isolated leg fractures  
410 distal to the knee without thromboprophylaxis [abstract]. Blood 2005; 106: 583  
411 2) Kock 1995: Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. Thromboprophylaxis with  
412 low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilization of

- 413 the leg. Lancet 1995; 346: 459-461
- 414 3) Lassen 2002: Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular weight heparin  
415 reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring  
416 immobilization. N Engl j Med 2002; 347: 726-730
- 417 4) Selby 2007: Selby R, Geert WH, Kreder HJ, et al: Clinically important venous  
418 thromboembolism(CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee:  
419 epidemiology and prevention: the D-KAF (Dalteparin in knee to ankle fracture)  
420 trial. J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl 2):O-T-051
- 421 5) Jorgensen 2002: Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, et al. Low molecular weight  
422 heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a  
423 venografic controlled study. Thromb res 2002; 105:477-480
- 424 6) W.Habscheid: Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen heparin bei ambulanten  
425 patienten mit verletzung unteren extremitat:eine sonogaphische studie.  
426 Med.und Univ.Klinic,Wurzburg
- 427 7) DVT00275: Spannagel U, Kujath P : Low molecular weight heparin for the prevention  
428 of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. Seminars In  
429 Thrombosis And Hemostasis 1993; 19(1): 131-141
- 430 8) DVT00751: Gehling H, Giannadakis K, Lefering R, et al: A comparison of  
431 acetylsalicylic acid with low-molecular-weight heparin for prophylaxis of  
432 deep-vein thrombosis in outpatients with injuries and immobilizing bandages of  
433 the lower limb. Unfallchirurg 1998; 101: 42-49
- 434 9) DVT01249: Wang F, Wera G, Knoblich GO, et al: Pulmonary embolism following  
435 operative treatment of ankle fracture: A report of three cases and review of the  
436 literature. Foot & Ankle international 2002; 23(5): 406-410
- 437 10) (Gregory 2002): Gregory S, Terence S: Incidence of DVT following surgery of the  
438 foot and ankle. Foot & Ankle international 2002; 23(5): 411-414

439

440 〈クリニカル・クエスチョン〉

#### 441 4. 予防はいつまで継続するか？

442 <解説>

443 入院中にはみられなかった DVT が、予防を中止した退院後に症候性 PTE を発症する危険  
444 性があることが報告されている。このため、近年薬物による血栓予防の期間を延長する傾  
445 向にある。しかし、至適継続期間についての研究報告は THR、TKR に関するものがほとんど  
446 であり、骨折患者についての報告は少なく、またそのほとんどが大腿骨近位部骨折に關す  
447 るものである。第 8 回 ACCP ガイドラインでは、大腿骨近位部骨折では術後 10～35 日まで  
448 の継続を推奨しているが、他の部位の骨折患者での適切な術後予防継続期間は明らかでな  
449 い。

450

451 <サイエンティフィックステートメント>

- 452 1) 入院中は低分子ヘパリンで 10 日間または退院まで予防した股関節・膝関節手術患者に  
453 おいて、退院後に症候性 VTE 発症したとの報告がある。(EV level II)
- 454 2) 股関節骨折患者に術後フォンダパリヌクス (2.5mg) を 1 週間と 3 週間投薬し、VTE および  
455 症候性 VTE の発生率は 3 週間群に有意に低率であった。(EV level I-B)
- 456 3) 低分子ヘパリンで術後 7-14 日間予防した整形外科手術患者において、術後 3-6 週間で  
457 の症候性 VTE や致死性 PE 発症は稀である。(EV level II)
- 458 4) 股関節骨折患者において両下肢の血行動態(流速と流量)は術後 6 週経過しても術前より  
459 減少しているとの報告がある。(EV level C-Ib)
- 460 5) 入院中の静脈造影で DVT 否定された THA 患者、股関節骨折患者を退院後に 90%が 1-2 ヶ  
461 月、10%が最長 2 年経過観察すると、0.9%に症候性 VTE がみられた。(EV level R-II)

462

463 <エビデンス>

- 464 1) 13 年間で股関節・膝関節手術患者 5,607 名の術後 6 ヶ月間に確認した症候性 DVT また  
465 は症候性非致死性 PE を調査。入院中は血栓予防として低分子ヘパリンを約 10 日間、ま  
466 たは退院時まで投与。ダルテパリン(5000 IU 皮下)またはエノキサパリン(40 mg 皮下)  
467 を、選択的手術では手術の 12 時間前、緊急手術では入院直後に投与し、その後は 1 日  
468 1 回投与。退院後、VTE が疑われた症例に主に圧縮 B モード超音波法で深部大腿静脈、  
469 浅在大腿静脈および総大腿静脈を検査。血栓なしの場合は静脈造影を実施。肺塞栓症は、  
470 肺換気/血流シンチまたは造影 CT によって確認。結果、症候性 VTE は股関節骨折手術後  
471 では中央値 17 日で PE を、24 日で DVT を発症。VTE の累積リスクは、股関節骨折手術後  
472 の 3 ヶ月間継続した。VTE 発症例の 70%は退院後に診断された。入院中の血栓予防にも  
473 かかわらず、臨床的 VTE の大部分は、退院後に起こる。DVT 16498018 (EV level II)
- 474 2) 股関節骨折患者 656 例に対しフォンダパリヌクス (2.5mg 1 回/日皮下注)を術後 1 週間  
475 と約 3 週間投薬し、VTE 発生率を比較した二重盲検 RCT。DVT 診断は両下肢静脈造影で  
476 確認し、症候性 DVT・PTE を呈したものも含む。安全性は大出血の有無で判断した。結  
477 果、VTE 発生率は 3 週間群 1.4%(3/208)、1 週間群 35.0%(77/220)であり、Relative Risk  
478 Reduction (RRR)は 95.9%(95%信頼区間、87.2-99.7%; p<0.001)であった。症候性 VTE  
479 の発生率は 3 週間群 0.3%(1/326)、1 週間群 2.7%(9/330)であり、Relative Risk Reduction  
480 (RRR)は 88.8% (p=0.02) であった。有意差はないが (p=0.06)、3 週間群に大出血が多  
481 かった。両群間に死亡、再手術、致死性臓器出血などの出血合併症はみられなかった。  
482 (Eriksson 2003) (EV level I-B)
- 483 3) VTE の高リスク患者(股関節骨折、大腿骨骨折手術、主要切断術、1 ヶ月以内の再手術)  
484 に対する術後血栓予防として、エノキサパリン 40mg を入院当日から術後 7-14 日まで投  
485 薬。中リスク患者(下腿近位から中足骨までの骨折、下肢骨折の手術時間 45-120 分、  
486 膝靭帯再建術、60 分を越える関節鏡手術)に対しては、エノキサパリン 20mg を術後 7  
487 日まで投薬。結果、18,368 件の整形外科術後 6 週間での VTE 発生は 91 例 (0.50%) で

488 あった。THA 患者 (836 例) では、術後 3-6 週の間に VTE で死亡した症例なし。股関節  
489 骨折手術 (1,845 件) では 2 例 (0.1%) 中 1 例が術後 2 週目に、1 例が術後 4 週目に PE  
490 のために死亡。術後 3-6 週間で臨床的に診断される VTE や致命的 PE は稀で、2 週間を  
491 超える予防は妥当性がない。(DVT01042) 後ろむき (EV level II)

492 4) 平均 82 歳の大腿骨近位部骨折 179 例 (DHS 107 例、人工骨頭置換術 72 例) に対し strain  
493 gauge plethysmography を用いて術後の両下肢血行動態 (流速と流量) を計測。結果、有  
494 意な低下を示し、骨折側が非骨折側より有意に減少。この減少は術後 5 日目に両側とも  
495 に最大となった。流速は骨折側 21%、非骨折側 21%、流量は骨折側 12%、非骨折側 19%  
496 減少した。両指標とも術後 7 日目に回復傾向を示すが、6 週目においても術前に比べ低  
497 値であった。術後 7-10 日目に静脈造影で血栓を確認した 14 例は、血栓の証拠のない  
498 症例 (静脈造影非施行群) に比較して流量・流速は両側ともに有意に減少した。DVT 症例  
499 では 5 日目の流速は 30% 減少し、流量は 17% 減少し、6 週後も有意に低下したまま持続  
500 した。DVT125 (EV level C-Ib)

501 5) 入院中に下肢静脈造影で DVT 陰性であった 213 例 (THA 患者 105 例、股関節骨折患者 108  
502 例) を、DVT 予防を行うことなく前向きに追跡。約 90% の患者が退院後 1-2 カ月間、  
503 残りの症例は最長 2 年間追跡調査された。結果、臨床的に明白な症候性血栓塞栓症の発  
504 症率は 0.9% (95%CI: 0-2.2) であり、遅発性に現れる術後の DVT は在院中に急性に発生し、  
505 退院後に症候性になると考えられる。(DVT00452 303) 前向きコホート (EV level R-II)

506

#### 507 <文献>

508 1) DVT 16498018: Bjornara, B T. Gudmundsen, T E. Dahl, O E. Frequency and  
509 timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. Journal of  
510 Bone & Joint Surgery - British Volume. 2006; 88(3): 386-391

511 2) Eriksson BI, Lassen MR, for the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Plus  
512 (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous  
513 thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter,  
514 randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2003; 163:  
515 1337-1342

516 3) DVT01042: Finsen V, Duration of thrombosis prophylaxis in orthopaedic surgery.  
517 Ann Chir Gynaecol. 2001; 90(2): 105-108

518 4) DVT1256: Wilson D, Cooke EA, McNally MA, et al: Altered venous function and deep  
519 venous thrombosis following proximal femoral fracture. Injury 2002; 33(1):  
520 33-39

521 5) DVT00452: Agnelli G, Ranucci V, Veschi F, et al: Clinical outcome of orthopaedic  
522 patients with negative lower limb venography at discharge. Thrombosis and  
523 Haemostasis 1995; 74(4): 1042-1044