

全身性エリテマトーデスの治療早期に発症した非外傷性腹直筋血腫の 1 例

落合 彰子*¹ 皆川 明大*¹ 福田 顕弘*² 岩切 太幹志*¹
菊池 正雄*¹ 中川 秀人*¹ 佐藤 祐二*¹ 藤元 昭一*³

Non-traumatic rectus sheath hematoma during the early stage of treatment for systemic lupus erythematosus :
a case report

Shoko OCHIAI*¹, Akihiro MINAKAWA*¹, Akihiro FUKUDA*², Takashi IWAKIRI*¹, Masao KIKUCHI*¹,
Hideto NAKAGAWA*¹, Yuji SATO*¹, and Shouichi FUJIMOTO*^{1,3}

*¹Division of Circulatory and Body Fluid Regulation, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, , University of Miyazaki, Miyazaki

*²Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita

*³Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine,
University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

要 旨

68 歳，女性。倦怠感，腹部膨満感・軟便を主訴に受診した近医にて検尿異常，低アルブミン血症，腎機能障害の出現を指摘され当科入院。血液学的異常・抗核抗体強陽性・低補体血症・漿膜炎を示唆する腔水症，免疫学的異常（抗 ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体陽性）から全身性エリテマトーデス（SLE）と診断。腔水症の改善後に経皮的腎生検を予定し，プレドニゾロン投与と D-dimer 高値に対しヘパリンによる抗凝固療法を開始した。また，第 2 病日に透析用ダブルルーメンカテーテルを留置し血液透析を開始した。第 9 病日に突然の腹痛から血圧低下，意識障害をきたし，臍直下に手拳大程度の腫瘤出現，著明な貧血進行を認めた。腹部造影 CT にて血管外漏出像を複数箇所有する腹直筋血腫を認め，大量輸血と緊急 interventional radiology を行い救命した。以後，メシル酸ナファモスタットを用いた血液透析を行いながらステロイド療法を継続したが，第 21 病日に腹痛が再出現，腹直筋血腫の再発と考えられた。

危険因子を複数有する症例における突然の強い腹痛は，本症を念頭におき対応することが重要である。本症例は複数箇所血管破綻かつ再発性であり，発症機序に SLE による血管炎の関与が疑われた。

A 68-year-old woman was admitted to our hospital with fatigue, abdominal distention, and soft stool. Urinalysis performed upon admission showed hematuria and proteinuria. Blood tests showed hypoalbuminemia, renal dysfunction, pancytopenia, hypocomplementemia, positive anti-double-stranded DNA, and anti-Smith antibodies leading to a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). She received methylprednisolone and anticoagulant therapy with heparin, as well as temporary hemodialysis.

On day 9, she suddenly developed lower abdominal pain, hypotension, and anemia, and a fist-sized mass was detected in the same region. Abdominal computed tomography showed a rectus sheath hematoma (RSH) with multiple extravasation. Blood transfusions and interventional radiology treatments were performed, and anticoagu-

*¹ 宮崎大学医学部附属病院腎臓内科，*² 大分大学医学部附属病院腎臓内科，*³ 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座

lant therapy was discontinued. We switched heparin to nafamostat mesilate as the anticoagulant for hemodialysis and continued methylprednisolone therapy. However, relapse of the RSH occurred on day 21, and conservative treatment was continued. Physicians should be aware of the possibility of a RSH, particularly in patients with risk factors such as the administration of anticoagulant therapy, elderly status, and female sex, among others. In this case, we concluded that the RSH occurred secondary to vasculitis in a patient with SLE. To our knowledge, this report is the first to describe the development of RSH in a patient soon after the initiation of treatment for SLE.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 98-104.

Key words : rectus sheath hematoma, systemic lupus erythematosus, vasculitis

緒言

非外傷性腹直筋血腫は、外傷以外の機序により上下腹壁動静脈の破綻や筋損傷が生じ、腹直筋鞘内に血腫を生じる比較的稀な疾患である。本邦では茂木により初めて報告され¹⁾、以後、現在まで150例超の症例報告が重ねられてきた。患者の平均年齢は57.6～67.9歳と高齢^{2,3)}で、男女比は1:2-3と女性に多く、女性に多い理由として、筋肉量の少なさや妊娠による影響があげられる^{3,4)}。発症の誘因として咳や分娩、運動などが報告されているが、明確な誘因がない場合も多い。腹直筋は下部1/3が最も発達しており最も屈曲伸展の激しい部位であることから、下腹部が好発部位となっている。また、解剖学的に上腹部では腹直筋の後鞘と腱画があるため出血は限局化するが、下腹部の弓状線以下では腹直筋後鞘がないため、血腫が腹腔内から骨盤腔にまで進展し大出血となりやすい。

今回、われわれは全身性エリテマトーデス(SLE)の治療早期に巨大腹直筋血腫を誘引なく発症し、ショックに至ったものの、interventional radiology(IVR)で救命した症例を経験した。SLE血管病変との関連を踏まえて、文献的考察を交えてこれを報告する。

症例

患者 : 68歳, 女性

主訴 : 全身倦怠感, 腹部膨満感, 下腿浮腫

現病歴 : X-1年12月, 嘔気・嘔吐のため近医を受診した際に肝機能障害を指摘された。抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体陽性を認め、原発性胆汁性胆管炎, 自己免疫性肝炎のオーバーラップが疑われたが, 患者希望により肝生検は実施されなかった。ウルソデオキシコール酸にて肝機能は改善し, また, 同時期より高血圧に対して降圧薬を開始された。X年1月初旬のCreは0.56 mg/dLと腎機能は異常なかったが, 同月中旬より倦怠感, 2月より腹部膨満感, 軟

便が出現した。近医にて検尿異常, 低アルブミン血症, 腎機能障害の出現を指摘され, 腎疾患を疑われ当科入院となった。

既往歴 : 虫垂切除術(30代), 変形性股関節症(50代), 毎年の健康診断で異常指摘なし

生活歴 : 喫煙なし, 飲酒なし, アレルギーなし, 輸血歴なし

家族歴 : 膠原病・腎疾患の家族歴なし

入院時現症 : 身長140 cm, 体重53.4 kg, BMI 27.0, 体温36.7°C, 血圧130/75 mmHg, 脈拍90/分, 整, 呼吸数20/分, SpO₂ 96%(室内気), 意識清明

頭頸部 ; 口腔内複数の齲歯あり, 顔面皮疹・脱毛なし, 頸部リンパ節腫脹なし

胸部 ; 心音・呼吸音に異常なし

腹部 ; 膨満し波動を認める。肝脾触知せず, 圧痛なし

四肢 ; 下腿圧痕性浮腫あり, 皮疹なし

神経 ; 異常なし

検査成績 : Tableに入院時検査所見を示す。尿検査にて潜血, 蛋白陽性であり, 沈渣で赤血球多数を認めた。また尿蛋白・クレアチニン比7.86 g/gCrと多量の蛋白尿を認めた。血液検査ではリンパ球減少, 血小板減少, 低アルブミン血症, 腎機能障害, 炎症反応上昇, 低補体血症を認め, 抗核抗体, 抗ds-DNA抗体, 抗Sm抗体, 抗SS-A抗体, 抗RNP抗体, 抗カルジオピリン抗体といった自己抗体が陽性であった。また凝固能検査ではD-dimer上昇を認めた。経胸壁心超音波検査では中等度心嚢液貯留, 胸腹部単純CTでは胸腹水貯留を認めた。肝臓・腎臓の形状に異常はなく, その他腫瘍性病変やリンパ節腫大は認めなかった。

臨床経過 : 臨床経過をFig. 1に示す。血液学的異常, 抗核抗体強陽性, 低補体血症, 漿膜炎を示唆する腔水症があり, 後日判明した免疫学的異常(抗ds-DNA抗体, 抗Sm抗体陽性)と併せてSLEと確定診断した(SLEDAI 19点)。ループス腎炎が疑われたが, 腹臥位保持困難のため経皮的腎生検が実施できず, 待機的に行う方針とした。

Table. Laboratory findings upon admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Pro	4+	TP	5.81 g/dL	RPR	+
OB	3+	Alb	2.16 g/dL	TPHA	(-)
Glu	(-)	T-Cho	176 mg/dL	CRP	3.88 mg/dL
RBC	>100/F	LDL-C	125 mg/dL	IgG	2,076 mg/dL
WBC	>100/F	HDL-C	19.2 mg/dL	IgA	351 mg/dL
hyaline cast	>1,000/F	TG	161 mg/dL	IgM	312 mg/dL
protein-creatinine ratio	7.86 g/gCr	BUN	43.8 mg/dL	IgE	40.8 IU/mL
		Cre	1.4 mg/dL	ferritin	500 ng/mL
		UA	8.4 mg/dL	C3	26 mg/dL
		Na	138 mmol/L	C4	3 mg/dL
		K	5.3 mmol/L	CH50	14 U/mL
		Cl	114 mmol/L	ANA	×10,240
		Ca	8.1 mg/dL		(cytoplasmic, speckled)
		IP	5.5 mg/dL	anti SS-A antibody	1,200 U/mL
		T-Bil	0.6 mg/dL	anti SS-B antibody	4.5 U/mL
		AST	20 U/L	anti SM antibody	600 U/mL
		ALT	10 U/L	anti-dsDNA IgG antibody	67 U/mL
		LDH	300 U/L	anti-RNP antibody	550 U/mL
		ALP	195 U/L	anti-cardiolipin IgG antibody	12 U/mL
		γGTP	26 U/L	anti-Mitochondrial M2 antibody	>400 U/mL
		HbA1c	5.2%	PR3-ANCA	<10 EU
				MPO-ANCA	<10 EU

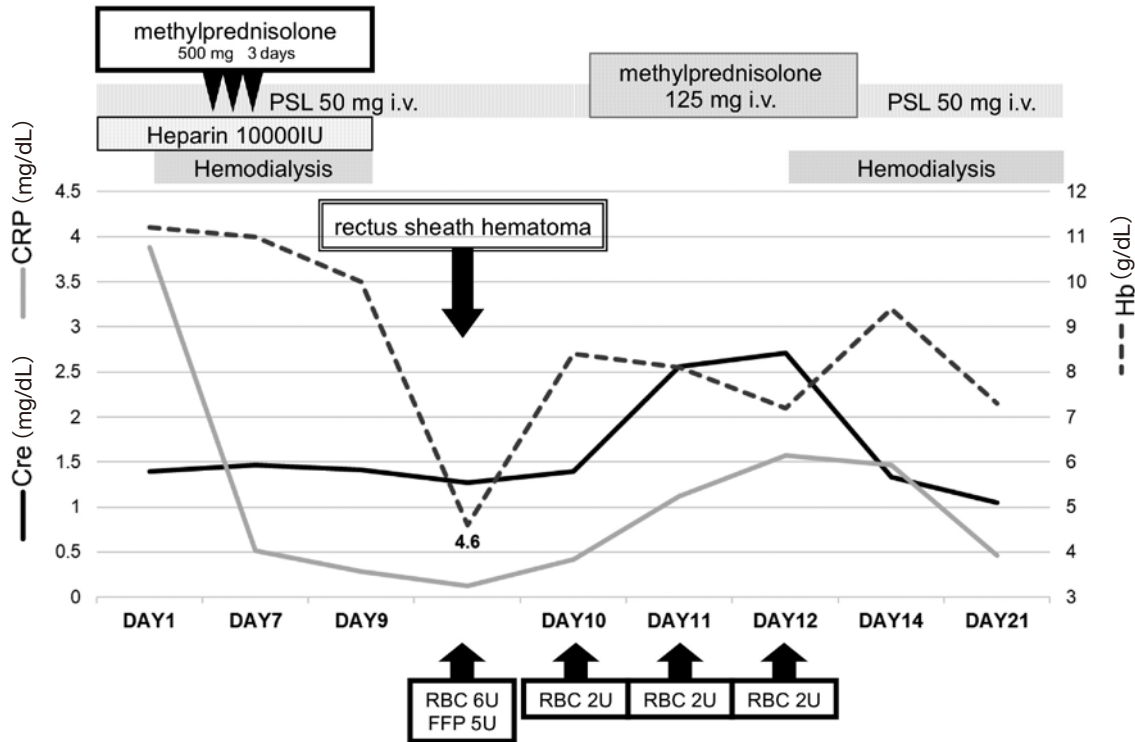


Fig. 1. Clinical course of the patient

PSL : prednisolone, RBC : red blood cells, FFP : fresh frozen plasma

a | b

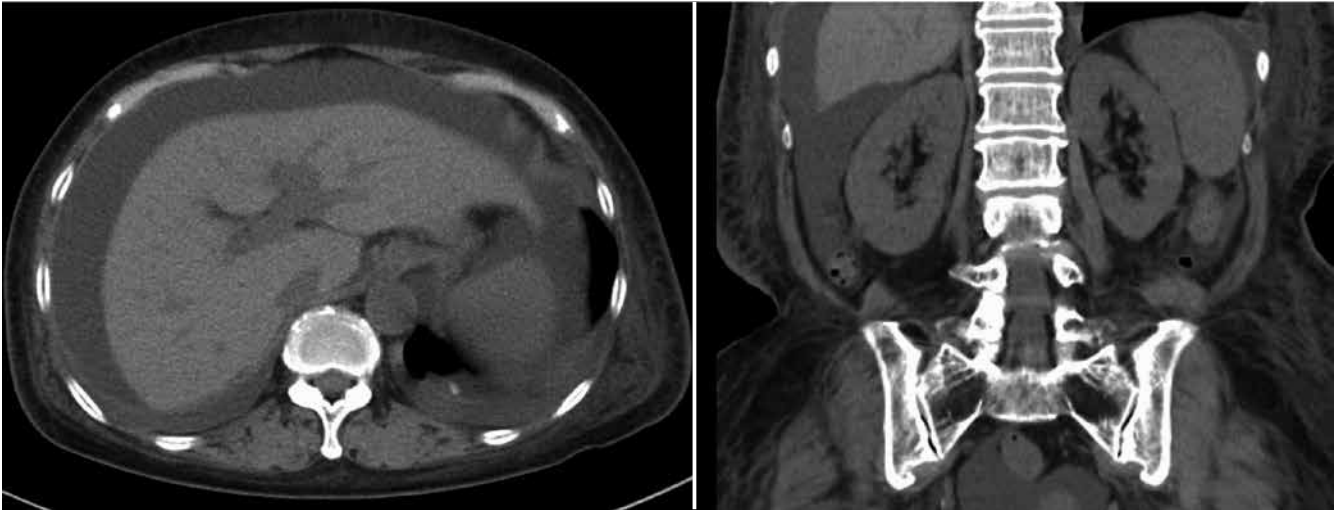


Fig. 2. Abdominal CT scan without contrast obtained on the 8th day of hospitalization showing massive ascites
CT : computed tomography

免疫抑制療法は入院時よりプレドニゾロン 50 mg/日で開始し、SLE 診断後(第6～9病日)にステロイドパルス療法を追加した。また、ネフローゼ症候群、カルジオピリン抗体陽性に加えて、D-dimer 高値より易血栓傾向と考えられたため、ヘパリンによる抗凝固療法も入院時より開始した。なお、静脈超音波検査では血栓を認めなかった。第2病日より乏尿となり BUN 63.4 mg/dL, Cre 1.95 mg/dL と腎障害が増悪、尿毒症症状と思われる倦怠感・嘔気が出現したため、透析用ダブルルーメンカテーテルを留置し血液透析を開始した。第8病日に行った腹部単純CT(Fig. 2)では、胸腹水貯留と両腎腫大以外に問題となる異常所見はなかった。

第9病日朝、右下腹部痛の訴えがあったが、腹膜刺激症状、腫瘤形成などはなく、血液検査でも大きな問題はなく経過観察とした。抗凝固療法は APTT 40～60 秒を目標とし、ヘパリン 10,000 単位/日投与下で同日の APTT 54.1 秒であった。予定していた血液透析中に下腹部痛は改善したが、同日夕方に突然下腹部痛の再燃・悪心が出現、19時に収縮期血圧 60 mmHg 台まで低下し、ショック・意識障害を呈した。臍直下に手拳大の腫瘤形成、著明な貧血進行(Hb 4.6 g/dL, 前値 10 g/dL)を認め、抗凝固療法を中止したうえで緊急腹部造影 CT を実施した。血管漏出像を伴う巨大腹直筋血腫を認め、これによる循環血漿量減少性ショックと判断した(Fig. 3)。輸血を行うとともに、放射線科に依頼し緊急 IVR が施行された。右浅腹壁動脈分枝 2 本から造影剤

の血管外漏出(Fig. 4)が指摘され、2本をセレスキューゲル®で、さらにその中枢側をマイクロコイルで塞栓することで止血できた。

止血後に循環動態は改善し、その後メシル酸ナファモスタットによる血液透析を行いつつ原疾患に対する治療を継続した。第21病日に下腹部痛の再発を認め、再出血が疑われるものの循環動態は安定しており、貧血進行はなく、造影腹部 CT でも血管外漏出像を認めなかったため経過観察とした。血腫による腹部臓器・大腿静脈圧迫のために便秘、両下腿浮腫をそれぞれ呈したが、水腎症など臨床上大きな問題となる症状はなかった。第36, 75病日に施行した CT では腹直筋血腫のサイズに著変なく、第21病日以降は腹部症状の増強はなく、外科的治療介入の必要はないと判断した。

ショック、造影剤の影響もあり腎機能障害は遷延したが、Cre 値、尿量ともに改善傾向となり第35病日に血液透析を離脱した。また、サイトメガロウイルス感染症およびカテーテル関連血流感染症合併のためミコフェノール酸モフェチルの投与開始は遅延したが、第64病日より追加した。第75病日の検査で、抗 ds-DNA 抗体陰性化、低補体血症改善、腎機能改善を認め(C3 66 mg/dL, C4 11 mg/dL, CH50 18 U/mL, 抗 ds-DNAIgG 抗体 10 IU/μL 未満, Cre 0.45 mg/dL), 第85病日に独歩退院となった。以降、SLE および腎機能の増悪はなく、腹直筋血腫のサイズも縮小傾向となった。発症 1 年半で、血腫が画像上消失したことを確認した(Fig. 5)。

a
b | c

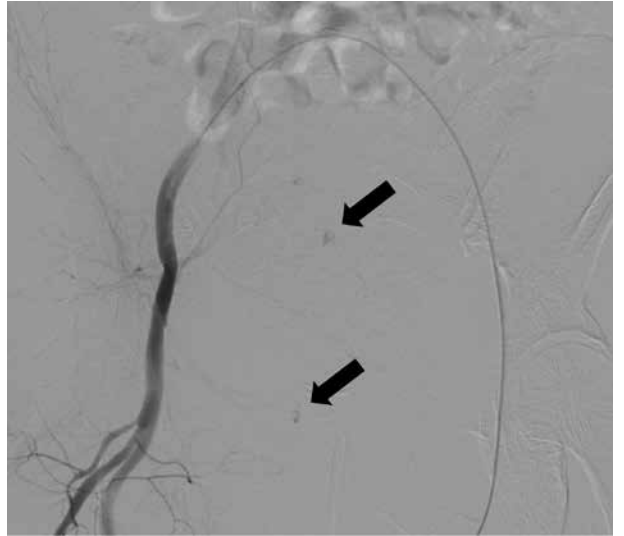


Fig. 4. CT angiogram showing active extravasation of arterial contrast (black arrows)
CT : computed tomography

Fig. 3. Abdominal CT scan showing a rectus sheath hematoma (white arrows)
a : axial section, b : coronal section, c : sagittal section
CT : computed tomography

a | b

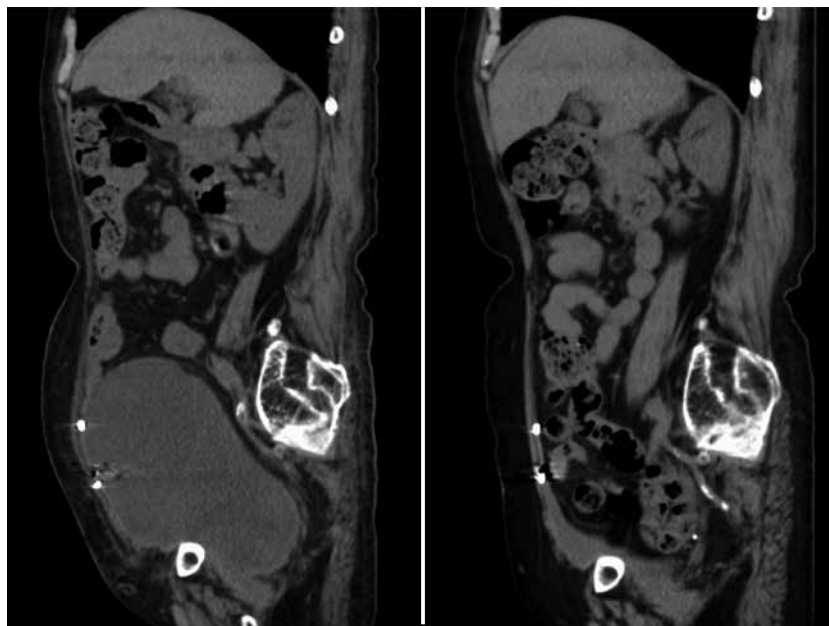


Fig. 5. Abdominal CT scan
a : 75th day of hospitalization
b : Showing reduction in the size of the hematoma following conservative treatment
CT : computed tomography

考 察

複数箇所、かつ再発性の右浅腹壁動脈からの出血により、骨盤腔を占めるほどの巨大な非外傷性腹直筋血腫を生じ、発症機序にSLEによる血管炎の関与が疑われた1例を経験した。腹直筋血腫の誘因として、咳嗽や分娩、運動、皮下注射などが報告されている^{2,5,6)}が、本症例と同様に明らかな誘因がないものも少なくない。

腹直筋血腫は急性腹症として発症することが多く、虫垂炎やヘルニア、卵巣囊腫茎捻転などとししばしば誤診される。身体所見として有痛性の腹壁腫瘍、Fothergill 徴候やCarnett 徴候があげられ、出血が拡がれば皮下出血斑をきたすことも知られているが、必ずしも陽性にならず身体所見のみでの診断は困難である。腹部超音波検査は非特異的とされ補助的診断に用いられることが多く、CTで周囲の筋組織より高吸収となる紡錘状の腫瘍像を確認することが診断に最も有用である。また、BernáらはCT所見で腹直筋血腫をType I:血腫が片側性で筋肉内に限局するもの、Type II:血腫が片側性または両側性で、筋肉と横筋筋膜の間に血液を認めるが骨盤腔内を占拠しないもの、Type III:骨盤腔内を血液が占拠するもの、の3つに分類し、これらが重症度/予後に相関すると指摘している⁷⁾。本症例は腹部造影CT (Fig. 3)でType IIIと診断し、緊急血管造影検査により右浅腹壁動脈分枝2本からの複数の造影剤血管外漏出部位を確認できた。

腹直筋血腫は比較的予後良好な良性疾患とされるが、特に抗凝固療法中の患者に発症した場合には血腫が巨大化、重篤化しやすく、死亡率4%といわれている腹直筋血腫が、抗凝固療法中の患者の場合には致死率25%まで上昇するとの報告もある⁸⁾。本症例は抗凝固療法中であつたことも重なり急激に重篤となったと考えられ、大量輸血でも循環動態が不安定であつたため緊急IVRを行った。腹直筋血腫では保存的治療が基本となるが、Type IIIでは重篤となることが多く、本症例のように循環動態のコントロール不良例や、巨大血腫による各種臓器障害、腹部コンパートメント症候群合併例などでは血管内治療や外科的治療介入が必要となることもある。現在はCTなど画像診断の発達により速やかな診断が可能となっているが、開腹手術で初めて診断した症例も過去に報告されている⁹⁾。

腹直筋血腫の危険因子として、呼吸器疾患、高血圧症、抗凝固療法、糖尿病、動脈硬化、ステロイド使用、血液透析、血管炎の存在などがあげられている^{2,4)}。危険因子のうち高血圧症、糖尿病、ステロイド長期使用、血液透析は動

脈硬化、血管の脆弱化との関連がいずれも深く、呼吸器疾患は咳嗽、筋収縮により誘発されやすい点、抗凝固療法は発症後重篤化しやすいという点から危険因子にあげられている。特に、血液透析患者では動脈硬化、血管石灰化が顕著であることが多く、抗凝固薬を日常的に使用する点からも腹直筋血腫発症のハイリスク患者群であり、報告が散見されている^{10,11)}。血管炎の存在も危険因子の一つとしてあげられているが、いずれの症例も血管炎に対する長期のステロイド使用や急速進行性糸球体腎炎に対する血液透析歴、以前からの高血圧といった複数の因子を有しており、血管炎と腹直筋血腫の直接的な関係については明確に証明されていない。中・小型動脈を炎症の主座とする結節性多発動脈炎ではさまざまな臓器に多発する微小動脈瘤が特徴的で、腎動脈瘤の破綻による出血性ショックの報告が散見されるが^{12,13)}、腹直筋血腫の報告はない。

一方で小血管炎であるANCA関連血管炎においては、結節性多発動脈炎との合併例では腎動脈瘤の報告がみられるが、ANCA関連血管炎単独では造影検査などで証明された明らかな動脈瘤の報告はない。坂口らは、腹直筋血腫を発症したANCA関連血管炎患者の剖検例について報告しており、血管炎による血管壁の脆弱性が腹直筋血腫のリスクを高めた可能性に言及しているが、剖検所見では筋損傷が激しく、腹直筋に血管炎の所見を同定することが困難であった¹⁴⁾。一方、ループス血管炎はリウマトイド血管炎などとともに関連した血管炎に分類されている¹⁵⁾。SLEでの血管病変は炎症性、血栓性、動脈硬化性の3つに大きく分類され、多くの症例でこれらが混在していると指摘されており、特に活動期のSLEでは小～中型動脈を中心とした壊死性動脈炎が全身性に起こりうるとされる¹⁶⁾。SLE患者に発症した腹直筋血腫は過去に1例のみ報告されているが、SLEの長期加療中で疾患活動性が安定していた例¹⁷⁾であり、同報告の腹直筋血腫の発症において、活動性の血管炎の関与はきわめて低いと考えられる。本症例はSLEの治療早期に腹直筋血腫を発症し、危険因子として高血圧症、ステロイド療法、血液透析、抗凝固療法の4点があげられた。高齢、閉経女性という点は動脈硬化の危険因子としてあげられるものの、長期透析や長期ステロイド投与歴は有しておらず、ステロイドは使用9日目、血液透析は発症まで5回の施行といずれも短期間であり、両者の動脈硬化への影響は少ないと思われた。本症例の血管破綻の機序として、明らかな外因がなくSLEの活動期に発症した点、高CRP血症をきたしており血管炎の存在が疑われる点、血管造影の所見では明らかな瘤形成などは確認できな

かったものの複数箇所から血管外漏出像が見られた点から、SLE による血管病変が関与している可能性があると考えた。また、腹直筋血腫の再発は稀であり報告例は非常に少ないが、本症例では一旦 IVR で止血を確認後、SLE のコントロールがついていない状況で再発しており、この点からも SLE による血管炎の関与を示唆していると考えられる。

結 語

発症機序として SLE による血管炎を疑った腹直筋血腫の 1 症例を報告した。腹直筋血腫は迅速な対応を行わなければ予後不良となる場合もあり、疾患への認識の有無が最も重要である。SLE 活動期に発症した急性腹症に対しても、腹直筋血腫を早期に鑑別にあげられることが救命につながると思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 茂木蔵之助. 咳嗽に因する腹腔内出血に就て. 診断と治療 1928 ; 15 : 966-969.
2. 白倉立也, 金子弘真, 吉野正晃, 田村 晃, 土屋 勝, 柴 忠明, 今村正成. 特発性腹直筋血腫の 1 例. 日本外科系連合学会誌 2000 ; 25 : 919-912.
3. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma review of 126 cases at a single institution. *Medicine* 2006 ; 85 : 105-110.
4. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma : A review in literature. *Int J Surg* 2015 ; 13 : 267-271.
5. 金城達也, 砂川宏樹, 大城直人. 筋力トレーニングを契機に発症した非外傷性腹直筋血腫の 1 例. *日腹部救急医学会誌* 2010 ; 30 : 831-834.
6. 金崎彰三, 原 克利, 河野正典, 糸永一朗, 加来信広, 藤川陽祐, 津村 弘. 咳嗽により発症した腹直筋血腫の 1 症例. *整外と災外* 2009 ; 58 : 665-667.
7. Berná JD, Garcia-Medina V, Guirao J, Garcia-Medina J. Rectus

- sheath hematoma : diagnostic classification by CT. *Abdom Imaging* 1996 ; 21 : 62.
8. Osinbowale O, Bartholomew JR. Rectus sheath hematoma. *Vasc Med* 2008 ; 13 : 275-279.
 9. 阪本研一, 船戸崇史, 市橋正嘉, 多羅尾 信, 後藤明彦. 特発性腹直筋血腫の 1 例. *日臨外医学会誌* 1992 ; 53 : 1223-1227.
 10. 大和恒恵, 有村義宏, 吉原 堅, 笠原 仁, 和久昌幸, 松澤直輝, 副島昭典, 中林公正, 長澤俊彦, 中本 安. 腹直筋鞘血腫を呈した血液透析患者 3 例の検討. *透析会誌* 2001 ; 34 : 49-54.
 11. 崔 啓子, 栗田宜明, 西 隆博, 三瀬直文, 多川 斉, 杉本徳一郎. 当院の透析患者の四肢・体幹の特発性出血に関する検討. *透析会誌* 2009 ; 42 : 145-149.
 12. 高山真希, 菊地弘敏, 広畑俊成. 多発動脈瘤により腹腔内・筋肉内出血をきたした結節性多発動脈炎の 1 例. *臨床リウマチ* 2009 ; 21 : 341-347.
 13. 早川顕子, 中嶋知子, 佐藤雄久, 山崎 潤, 銭谷慕子, 那須啓一, 脊山泰治, 大倉淑寛, 谷澤 徹, 井下聖司. 小腸穿孔・腎動脈瘤破裂を来し救命し得た結節性多発動脈炎の 1 例. *日内会誌* 2013 ; 102 : 714-716.
 14. 坂口悠介, 新畑覚也, 安田圭子, 下村明弘, 植畑拓也, 井上和則, 金子哲也, 勝二達也, 椿原美治, 岡田倫之. PR3-ANCA 血管炎の経過中, 特発性腹直筋血腫を合併した 1 剖検例. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 550-556.
 15. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1-11.
 16. 片岡和義, 神戸茂樹, 青沼里奈, 石下晃子, 棚瀬みやび, 棚瀬健仁, 岩崎友視, 田村博之. 多彩な血管病変をきたした SLE (全身性エリテマトーデス) による腹膜透析の 1 例. *透析会誌* 2011 ; 44 : 957-962.
 17. Toyonaga J, Tsuruya K, Masutani K, Maeda H, Nakamura K, Taniguchi M, Hirakata H, Iida M. Hemorrhagic shock and obstructive uropathy due to a large rectus sheath hematoma in a patient on anticoagulant therapy. *Intern Med* 2009 ; 48 : 2119-2122.