症例報告

早期診断により多臓器不全から救命し得た劇症型抗リン脂質抗体症候群の1例

井上大地^{*1}, 戸上勝仁^{*1}, 下池典広^{*2}, 田村 亮^{*2}, 今井幸弘^{*3}
木村隆治^{*1}, 下地園子^{*1}, 森美奈子^{*1}, 永井雄也^{*1}, 田端淑恵^{*1}
松下章子^{*1}, 永井謙一^{*1}, 高橋隆幸^{*1}

**Early diagnosis and successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome complicated
by multiple organ failure**

Daichi INOUE^{*1}, Katsuhiko TOGAMI^{*1}, Norihiro SHIMOIKE^{*2}, Ryo TAMURA^{*2}, Yukihiro IMAI^{*3},
Takaharu KIMURA^{*1}, Sonoko SHIMOJI^{*1}, Minako MORI^{*1}, Yuya NAGAI^{*1}, Sumie TABATA^{*1},
Akiko MATSUSHITA^{*1}, Kenichi NAGAI^{*1} and Takayuki TAKAHASHI^{*1}

^{*1}Department of Hematology and Clinical Immunology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

^{*2}Department of Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

^{*3}Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

(Received September 19, 2009)

summary

A 50-year-old woman was emergently admitted because of rapidly progressive unconsciousness, renal failure, hepatic dysfunction, hemolytic anemia, thrombocytopenia, and high-grade fever in July, 2008. Based on clinical and laboratory findings, we made a tentative diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and immediately initiated the plasma exchange (PE). Despite the PE, she developed panperitonitis due to multiple intestinal perforation and massive splenic infarction within a week after the admission. Thrombosis of arterioles at perforated portion in the resected small and large intestines was histologically confirmed. Therefore, we made a definite diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) based on the presence of antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies (aPS/PT) throughout the course and lupus anticoagulant that was revealed positive on one occasion, and multiple thrombotic lesions. The underlying disease of CAPS appeared to be lupus erythematosus because of her clinical history and laboratory findings such as persistent leukopenia. Although it has been reported that CAPS causes systemic thrombosis at microvessels mostly within a week from the onset and the mortality rate in this disorder is as high as 50%, we successfully treated her in combination with high-dose corticosteroid, anticoagulation, concentrated human IgG, surgical procedures, and hemodialysis in addition to PE. Early diagnosis of CAPS and immediate start of PE may have contributed to the successful treatment.

Key words—catastrophic antiphospholipid syndrome; autoimmune hemolytic anemia; antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies; systemic thrombosis

抄 録

症例は50歳女性。急激に進行する意識障害、腎不全、肝機能障害、溶血性貧血、血小板減少、発熱のために2008年7月、当院に救急搬送された。病歴から血栓性血小板減少性紫斑病が疑われ、血漿交換を開始したが、入院後1週間以内に、血栓による腸管穿孔、脾梗塞を併発し、さらに、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)が陽性であったことから、劇症型抗リン脂質抗体症候群(CAPS)と考えられた。他の抗リン脂質抗体は、ループスアンチコアグラント(LA)が経過中1度だけ陽性となった。基礎疾患は、病歴・検査所見から全身性エリテマトーデス(SLE)が疑われた。CAPSは、過半数例で死の転帰をとるが、腸管穿孔に対しては、腸切除などの外科的処置を施行し、また、高容量のステロイド療法とヘパリンやワーファリンによる抗凝固療法を血漿交換に併用し、救命に成功した。CAPSは、短期間で全身の微小血管に血栓をきたす予後不良な疾患であり、現在の診断基準にはaPS/PTが含まれていないものの、aPS/PTはLAの存在や血栓症と強い相関がある。本例は診断に難渋したものの、臨床経過、組織学的な血栓の証明、抗リン脂質抗体の存在から、早期に治療介入でき、また、aPS/PT抗体価が病勢を反映して低下した。貴重な症例と考えここに報告する。

^{*1}神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科,

^{*2}神戸市立医療センター中央市民病院外科, ^{*3}神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科

緒 言

抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome, APS）は、 β_2 -glycoproteinI 依存性抗カルジオリピン抗体（aCL/ β_2 GPI），ループスアンチコアグラント（LA）などの抗リン脂質抗体（antiphospholipid antibodies, aPL）が存在することにより，各種動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症を来す自己免疫疾患である¹⁾．近年，APS の診断基準には含まれていないが，抗プロトロンビン抗体も LA の存在や血栓症と強い相関があることが明らかとなり注目されている²⁾．一方，APS の中に短期間で複数の臓器の微小血管に血栓を来す予後不良の一群が存在し，劇症型抗リン脂質抗体症候群（catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS）と呼ばれている³⁾．今回，我々は，抗プロトロンビン抗体の検出から CAPS と診断し，血漿交換，ステロイド投与，抗凝固療法，外科的手術などにより救命できた症例を経験したので，報告する．

症 例

症 例：50 歳女性

主 訴：発熱および意識障害

既往歴：20 歳頃から白血球低値を指摘されていた．これまでに 2 回妊娠，1 回流産（初期流産）．

現病歴：2008 年 4 月中旬より動悸や労作時の呼吸苦を自覚していた．2008 年 6 月 28 日，39 度の発熱が出現し，動悸，倦怠感の増悪のため，2 日後に近医を受診したところ，著明な貧血（Hb 1.9 g/dl）と血小板減少，肝酵素・胆道系酵素上昇を指摘され，緊急入院となり赤血球濃厚液を計 10 単位輸血された．しかし，意識レベルの低下を認め，2008 年 7 月 3 日，血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP）の疑いのもと当院へ緊急搬送となった．

入院時現症：身長 163 cm，体重 48 kg，血圧 112 / 50 mmHg，脈拍 117 回/分，体温 39.0℃．意識レベル JCS 200, SpO₂ 96%（6L マスク）．瞳孔正常，対光反射は異常なし．眼球結膜黄染し，眼瞼結膜は貧血様．口腔内血液貯留あり．右季肋下に圧痛あり．背面に網状皮斑を認めた．

入院時検査所見（表 1）：汎血球減少，白血球の左方移動，赤芽球の出現を認め，網状赤血球および網状血小板が上昇していた．破碎赤血球は 0.4%，直接・間接 Coombs 試験は陽性，ハプトグロビンは感度以下であった．また，血液凝固異常，AST, ALT, LDH, T-Bil の著増が顕著であった．ALT が異常高値であり，LDH アイソザイムは 5 型が優位（85%）であったことから，これら生化学検査の異常は肝障害が主体であると考えられた．しかし，溶

表 1 入院時血液検査所見

Hematology		Serum chemistry		Serology/Others	
WBC	2,400/ μ l	TP	5.3 g/dl	CRP	3.1 mg/dl
Myelo	3%	Alb	2.7 g/dl	IgG	1,380 mg/dl
Meta	5%	T-Bil	6.3 mg/dl	IgA	361 mg/dl
Band	64%	D-Bil	3.3 mg/dl	IgM	58 mg/dl
Seg	22%	AST	9,666 IU/l	sIL2R	2,270 U/ml
Lym	3%	ALT	3,494 IU/l	ferritin	23,540 ng/ml
Mon	3%	LDH	18,077 IU/l	Hp	<10 mg/dl
RBC	207×10^4 / μ l	ALP	267 IU/l	BNP	1,777 pg/ml
Hb	7.3 g/dl	γ -GTP	61 IU/l	抗核抗体	42.0
Hct	20.7%	LAP	105 IU/l	抗 DNA 抗体	<5.0 IU/ml
Ret	8.7%	ChE	145 IU/l	抗 SS-A 抗体	131.9
Plt	2.5×10^4 / μ l	CPK	6539 IU/l	抗 SS-B 抗体	(-)
reti-PLT	27%	AMY	519 IU/l	抗 Sm 抗体	(-)
Coagulation		BUN	42 mg/dl	LA	(-)
PT	31.0%	Cr	2.31 mg/dl	aCL/ β_2 GPI	(-)
APTT	60.8 sec	UA	15.6 mg/dl	ADAMTS13 活性	16.3%
Fibrinogen	54 mg/dl	Na	146 mEq/l	Inhibitor	(-)
D-dimer	146.3 μ g/ml	K	3.3 mEq/l	直接 Coombs 試験	(+)
		Cl	107 mEq/l	間接 Coombs 試験	(+)
		NH ₃	69 μ g/dl	PA-IgG	210.2 ng/10 ⁷ pl

血性貧血などにより修飾されたデータである可能性も考えられた。また、急性腎不全を合併しほぼ無尿であった。その他、フェリチン、尿酸、CRP が高値を示した。自己抗体は、抗核抗体、抗 SS-A 抗体が陽性であったが、LA, aCL/ β_2 GPI などは、入院時陰性で、ADAMTS13 の活性は低下していたものの、インヒビターは検出されなかった。補体は C3 46 mg/dl, C4 7 mg/dl, CH50 < 10 U/ml と低値であった（正常範囲は各々 65–135 mg/dl, 13–35 mg/dl, 29–48 U/ml）。各種肝炎ウイルスやヘルペス属ウイルスは検出されなかったが、入院時の血液培養より、感受性良好な *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salvarius* が検出された。

入院後経過：経過を図 1 に示す。上述のとおり、TTP の 5 徴を満たしており、呼吸不全状態であったので人工呼吸管理とした。腎障害、尿量低下については持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration; CHDF）を行い、第 1 病日より血漿交換（plasma exchange; PE）を連日 5 日間施行した。何らかの免疫異常を想定し、その改善を目的に methyl prednisolone (mPSL) (40 mg/day から開始し、増量) を継続投与した。第 2 病日には意識レベ

ルの改善を認め、第 3 病日にはほぼ清明となった。肝腎機能と共に改善傾向を認め、PE/CHDF の効果ありと判断した。

しかし、第 6 病日に、意識レベルが再増悪し、CRP 13.3 mg/dL と上昇、腹部全体が板状硬となった。CT で、腹水、free air、完全脾梗塞（図 2）を認めたため、同日、大量輸血の上、緊急開腹手術を施行したところ、便の混じった腹水が多量にみられ、回腸末端 50 cm にわたり不可逆性の腸管壊死を認めたので壊死部分を切除した。さらに下行結腸にも径 2.5 cm の穿孔を認め、肛門側で S 状結腸を 15 cm 切除した。回腸断端の口側と S 状結腸肛門側断端の 2 ヶ所に人工肛門を増設した。穿孔部の病理組織では腸間膜、腸管壁内の細血管に多数の微小血栓を確認した（図 3）。第 1 病日の保存血清を検討したところ、phosphatidylserine 依存性抗プロトロンビン抗体（aPS/PT）が IgG, IgM とともに陽性であったため、脾梗塞や腸管の多発穿孔を考え合わせ、CAPS と診断した。入院時の CPK の著明高値は、CPK-MM が 99% と優位であったため、CAPS による脾梗塞、腸管梗塞だけでなく、骨格筋の血流障害を反映したものと考えられた。術後翌日（第 7 病日）

図 1 臨床経過

当院入院後、速やかに血漿交換、ステロイド投与を行った。また、人工呼吸管理や持続的血液濾過透析も施行した。第 6 病日の外科的手術により、腸管の血栓が証明され、また、入院時の検体で aPS/PT が高値であったことから、劇症型抗リン脂質症候群と考え、第 6 病日から IVIg（大量ガンマグロブリン投与）、第 12 病日より抗凝固療法も併用した。ステロイドはパルス量まで増量したが、これらの併用により臨床症状、検査所見の安定を認めた。

図2 腹部造影 CT (第6病日)

多量の腹水と free air を認め (A, B), 脾臓は造影されず (A, C, 矢印), 腸管穿孔と脾動脈レベルでの血栓と考えられた.

図3 病理組織 (回腸)

回腸切除標本は、壊死により、全体に黒色調 (A) で、低倍では、腸管壁内の細血管内に微小血栓が顕著であり (B, 矢印), 粘膜固有層の壊死も認められた. 拡大すると、器質化血栓とフィブリン血栓の混在 (C), フィブリンと赤血球による血栓 (D) が確認できた.

より、3日間 PE を施行したところ、意識レベル、腎機能、 SpO_2 が改善し、CHDF は第13病日で終了、PE も残り第12, 14, および27病日で終了した. また、手術当日より、自己抗体による赤血球・血小板の破壊亢進、あるいは、aPS/PT による血栓原性

を抑制するため、免疫グロブリン大量療法 (IVIg, 20 g/日, 5日間) を施行した. 抗凝固療法として、第12病日より低分子ヘパリン (Dalteparin) を5,000単位/日で開始したが、貧血と血小板減少が遷延するため、Coombs 抗体や抗血小板自己抗体産

生の抑制を目的に、第 26 病日より mPSL 500 mg/日を 3 日間パルス投与したところ、徐々に貧血および血小板減少の回復を認めた。その後、40 mg/日に減量し、第 36 病日から prednisolone (PSL) 30 mg/日の内服に切り替えた。PE や mPSL の投与により、aPS/PT は低下傾向となり、全身状態も抗体価に合わせて改善した。しかし出血傾向は続き、その後、梗塞脾に起因する広汎な腹腔内膿瘍を来したが、第 45 病日に脾摘術、腹腔内ドレナージを施行した。摘出した脾臓は全体が壊死し、一部が膿瘍化していた。以降、抗生物質による腹腔内感染のコントロールと平行して、第 30 病日から、ヘパリン 10,000 単位/日による抗凝固療法を継続した。第 90 病日よりワーファリンを開始し、PT-INR を 2 前後でコントロールした。PSL を 10 mg まで減量すると、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の再燃 (Hb 5.5 g/dL) を認めたため、PSL を 30 mg/day に増量したところ緩やかに改善した。以降、再度減量し、PSL 10 mg/day を維持量とした。自己抗体に関しては、aCL/ β_2 GPI は常に陰性であったが、抗 DNA 抗体は陽性となり (6.1 IU/ml, 正常は 5 以下)、LA は第 22 病日の検体で陽性であった。抗核抗体は陰転化し、補体は第 36 病日以降正常化した。抗 SS-A 抗体、直接・間接 Coombs 試験は陽性のままであった。筋力改善、嚥下機能改善を図り、第

176 病日に退院した。退院後は、外来で、PSL 10 mg/日とワーファリンによる抗凝固療法を続けており、2009 年 7 月現在、CAPS の再燃は認めていない。今後、全身状態の改善を待って腸管の再吻合術を施行予定である。

考 察

本症例は、当初、TTP の 5 徴を全て満たしており、PE を開始としたが、特徴的な経過から、CAPS を疑い、PE とステロイド、抗凝固療法、外科的手術により、良好なコントロールが得られた。CAPS と診断した根拠であるが、CAPS registry (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>) によると、表 2 の診断基準が提唱されている。この症例では、LA は 1 回だけ陽性であったものの、aCL/ β_2 GPI は常に陰性であった。しかし、救急搬送時の検体では aPS/PT が、IgG、IgM とともに陽性であった。aPS/PT の検出には phosphatidylserine 上にプロトロンビンを Ca^{2+} 存在下に固相化した ELISA 法を用いた²⁾。aPS/PT は、APS の臨床症状や LA との関連が強いと報告されている²⁾。この症例の臓器障害は、中枢神経、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、皮膚など多岐にわたり、これらが 1 週間以内に連続して発症しており、腸管穿孔部では小血管の閉塞が組織学的に確認された。

表 2 Preliminary Criteria for the Classification of Catastrophic APS

1	Evidence of involvement of three or more organs, systems and/or tissues*
2	Development of manifestations simultaneously or in less than a week
3	Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue**
4	Laboratory confirmation of the presence of aPL (LA and/or aCL) ***

* Usually, clinical evidence of vessel occlusions, confirmed by imaging techniques when appropriate. Renal involvement is defined by a 50% rise in serum creatinine, severe systemic hypertension (>180/100 mmHg) and/or proteinuria (>500 mg/24 hours).

** For histopathological confirmation, significant evidence of thrombosis must be present, although vasculitis may coexist occasionally.

*** If the patient had not been previously diagnosed as having an APS, the laboratory confirmation requires that presence of aPL must be detected on two or more occasions at least 6 weeks apart (not necessarily at the time of the event), according to the proposed preliminary criteria for the classification of definite APS [3].

Definite catastrophic APS :

- All 4 criteria

Probable catastrophic APS :

- All 4 criteria, except for only two organs, system and/or tissue involvement.
- All 4 criteria, except for the absence of laboratory confirmation at least 6 weeks apart due to the early death of a patient never previously tested for aPL prior to the catastrophic event.
- 1, 2 and 4
- 1, 3 and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation.

CAPS registry の診断基準には aPS/PT が含まれておらず、確定には至らないものの、上述の理由により、本症例は CAPS に該当すると考えられる。山崎らは、IgG 型 aPS/PT を CAPS の診断基準に追加することを提唱している⁴⁾。腸管を除いて、病理学的な検索は行われていないものの、表 2 の診断基準においては、血管閉塞の証明は一般的に画像検査により行うとされ、診断に必要な臓器は 3 つ以上と記載されている。また、血清クレアチニン値の 50 % 以上の上昇で腎障害ありと判断するため、少なくとも、腸管、脾臓、腎臓は血栓症によるものと考えられ、短期間での多臓器血栓の進行や aPS/PT の存在を考慮すれば、中枢神経・皮膚病変なども血栓によるものであったと推測される。CAPS と類似の症状を来す病態として、TTP、ヘパリン惹起血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)、播種性血管内凝固症 (disseminated intravascular coagulation, DIC) があげられるが、破碎赤血球が 0.4 % と低値であり、ADAMTS-13 inhibitor が陰性、ヘパリンの使用歴がない点より TTP や HIT の関与は否定的であった。この症例では D-dimer の上昇が顕著であり、敗血症による DIC の修飾は否定できない。CAPS では 20 % 強の症例で DIC を併発するという報告もある⁵⁾。しかし、本例における、短期間での多臓器血栓や aPS/PT の存在は、敗血症やそれに伴う DIC のみでは説明不可能と考えられる。

CAPS の基礎疾患として、これまでの報告では、primay APS, SLE が 9 割近くを占める⁶⁾。この症例では、血栓症の既往がなく、10 週未満の流産が 1 回のみであるため、APS の臨床基準を満たさない。以前より白血球数が低値であり、今回の入院時の抗核抗体が陽性、補体が低値、AIHA および自己免疫性と考えられる血小板減少症を合併していたことから、基礎疾患としての SLE 類似の自己免疫疾患である可能性が示唆される。経過中に PSL 10 mg/day で AIHA が再燃したものの、CAPS は増悪しなかったことは興味深く、CAPS registry には 2009 年 7 月現在 300 例近い症例が登録されているにも関わらず、再発例は 10 例のみである。CAPS そのものの発症因子は 60 % の症例で報告されており、感染症や外科的処置が多い⁷⁾。搬送時に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salvarius* による敗血症を合併しており、これが契機になったと考えられるが、CAPS による消化管虚血から、bac-

terial translocation を来した可能性も否定できない。また、肝障害は、自己免疫性肝炎の可能性と、CAPS による血流障害の可能性があるが、CAPS の治療により、速やかに正常化したこと、全身性の血栓傾向が顕著であったことを考慮すれば、肝障害もやはり、微小血栓による血流障害と考えるのが妥当であろう。

CAPS は過半数例で死の転帰をとるために⁸⁾、重症例では、高容量のステロイド、ヘパリンによる抗凝固療法、PE、IVIgなどを併用することが推奨されている⁶⁾。予後不良因子としては、腎障害、脾梗塞、肺病変、SLE の存在、副腎不全などが報告されているが⁷⁾、この症例ではこのうちの多くを満たしていた。治療として特に、PE を可及的速やかに行うことが望ましいと考えられる。本例では搬送後、直ちに PE を施行したが、このことにより血漿中に存在する、interleukin (IL)-1, IL-6, TNF- α などの、種々のサイトカインと共に aPS/PT を除去できたことが、良好な予後につながったと推測される^{6,9)}。CAPS による腸管穿孔に対しても外科的手術を比較的安全に施行でき、手術による CAPS の増悪も認めなかった。さらに予後を改善する工夫として、PE の置換液として、凝固因子を大量に含む新鮮凍結血漿の代替としてアルブミン製剤を用いる方法¹⁰⁾や、抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を用いて種々の抗体産生を阻害することで、良好な成績を得たとの報告がある^{11,12)}。免疫グロブリン大量療法の上乗せ効果は明らかでないが、血小板減少を来す症例には有効であるとの知見もあり⁶⁾、各種抗体が関与した本症例の改善に寄与した可能性もある。致死率の高い CAPS の治療最適化には、さらなる評価が必要である。

CAPS は稀な疾患でありながら、本例のように、急激な経過を辿るため、迅速な診断、加療が必要である。この症例では、aPS/PT を測定しなければ、TTP としての治療を継続し、ステロイド投与や抗凝固療法の導入が遅延したものとする。aPS/PT を含む診断基準の整備や、治療については今後の症例の蓄積が待たれる。

謝 辞：aPS/PT を測定して頂いた、金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学（血液内科）の山崎雅英先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Miyakis, S., et al. : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* **4** : 295–306, 2006.
- 2) Atsumi, T., et al. : Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* **43** : 1982–1993, 2000.
- 3) Asherson, R. A., et al. : Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* **12** : 530–534, 2003.
- 4) 山崎雅英 : 劇症型抗リン脂質抗体症候群. 日本臨床免疫学会会誌 **28** : 357–64, 2005.
- 5) Asherson, R. A., et al. : Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome : clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.* **64** : 943–946, 2005.
- 6) Cervera, R., et al. : Catastrophic antiphospholipid syndrome : lessons from the “CAPS Registry”--a tribute to the late Josep Font. *Ann N Y Acad Sci.* **1108** : 448–456, 2007.
- 7) Cervera, R., et al. : Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* **64** : 1205–1209, 2005.
- 8) Erkan, D., et al. : Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* **62** : 530–533, 2003.
- 9) Koschmieder, S., et al. : Combined plasmapheresis and immunosuppression as rescue treatment of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome occurring despite anticoagulation : a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* **14** : 395–399, 2003.
- 10) Bortolati, M., et al. : Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure : report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* **8** : 297–301, 2009.
- 11) Nageswara Rao, A. A., et al. : Rituximab for successful management of probable pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* **52** : 536–538, 2009.
- 12) Manner, H., et al. : Successful treatment of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS) associated with splenic marginal-zone lymphoma with low-molecular weight heparin, rituximab and bendamustine. *Am J Med Sci.* **335** : 394–397, 2008.