

非リウマチ性心房細動例に
おける脳梗塞予知因子

The predictive factors
for cerebral infarction
in patients with non-
rheumatic atrial fibrilla-
tion

内藤 滋人
今鷹 耕二
世古 義規
藤井 潤

Shigeto NAITO
Kohji IMATAKA
Yoshinori SEKO
Jun FUJII

Summary

To investigate possible factors predicting cerebral infarction (CI) in patients with non-rheumatic atrial fibrillation, we reviewed the clinical records of 79 patients in whom conversion from sinus rhythm to persistent atrial fibrillation was confirmed by serial electrocardiographic tracings. The patients averaged 68.4 years in age and their average observation period after transition to persistent atrial fibrillation was 4.1 years. During the observation period, 20 patients developed CI. CI occurred in 10 of 22 patients with hypertensive heart disease, but in only three of 30 patients with lone atrial fibrillation and the difference was statistically significant ($p < 0.01$).

We compared demographic and pathophysiologic factors recorded at the onset of fixed atrial fibrillation between groups with and without CI. There were no significant differences in age, sex, smoking habits, diabetic complications and serum cholesterol level, but hematocrit level was significantly higher in patients with CI than in those without CI ($45.3 \pm 3.2\%$ vs $42.3 \pm 4.4\%$, $p < 0.01$). The cardiothoracic ratio was not significantly different, but echocardiographic left atrial dimension was significantly greater in patients with CI than in those without CI (43.7 ± 3.3 mm vs 38.6 ± 5.8 mm, $p < 0.01$). The left ventricular ejection fraction was significantly lower in patients with CI than in those without CI ($62.2 \pm 16.6\%$ vs $72.9 \pm 8.2\%$, $p < 0.05$) and congestive heart failure was significantly more frequent in patients with CI than in those without CI (40.0% vs 13.6% , $p < 0.05$).

These results indicate that hypertensive heart disease, increased hematocrit, left atrial enlargement and decreased left ventricular function are underlying factors for predicting the subsequent occurrence of CI in patients with non-rheumatic atrial fibrillation.

Key words

Atrial fibrillation Cerebral infarction Echocardiography Hematocrit Hypertensive heart
disease Left atrial enlargement Heart failure

朝日生命成人病研究所
東京都新宿区西新宿 1-9-14 (〒160)

The Institute for Adult Diseases, Asahi Life Founda-
tion, Nishishinjuku 1-9-14, Shinjuku-ku, Tokyo 160

Received for publication March 3, 1989; accepted May 30, 1989 (Ref. No. 36-62)

はじめに

心房細動患者では洞調律患者よりも脳梗塞の合併頻度が高いことが知られている。Wolfら¹⁾によると、脳卒中を合併する危険はリウマチ性心房細動では洞調律正常者の17倍、非リウマチ性心房細動でも5~6倍高いという。また脳梗塞の合併時期に関して、心房細動発症早期の合併が多いといわれており^{2,3)}、我々も非リウマチ性心房細動患者において、心房細動固定後早期の脳梗塞合併が多いことを報告した⁴⁾。

本研究では、洞調律から心房細動への移行を明らかに観察し得た非リウマチ性心房細動患者において、心房細動固定時における各種パラメーターにつき retrospective に調査し、その後の脳梗塞合併の予知因子につき若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1969年から1987年までの期間に朝日生命成人病研究所を受診し心電図を記録した15,549例中、407例(2.61%)に心房細動を認めた。本研究の対象は心房細動を確認した407例中、洞調律を示した時期が確認され、通院中に固定性心房細動への移行を観察し得た非リウマチ性心房細動患者79例である。その内訳は男性55例、女性24例、心房細動固定時における全例の平均年齢68.4±10.7歳(mean±SD)、心房細動固定後の平均観察期間は4.1年(4日~15年3ヵ月)である。

79例の基礎心疾患は、高血圧性心疾患22例、高血圧性心疾患+虚血性心疾患10例、虚血性心疾患5例、肥大型心筋症3例、僧帽弁逸脱症候群5例、孤立性心房細動30例、その他4例である。高血圧性心疾患は高血圧の既往を有し、心電図または心エコー図にて左室肥大を認めたもの、また虚血性心疾患は明らかな狭心症発作や心筋梗塞発作が認められ、心電図上異常Q波または明らかな虚血性ST-T変化を認めたものとした。

固定性心房細動の診断は心電図の記録にて行

い、6ヵ月以上持続し最終観察日まで心房細動であった例、および6ヵ月以内の死亡例については死亡直前まで心房細動であった例を固定性心房細動とした。

心電図上での心房細動固定確認日を観察開始日として、病歴記録より脳梗塞の合併の有無を調査したところ、Table 1に示す20例において脳梗塞の合併を認めた。ここで対象とした脳梗塞は、明らかな巣症状があり、臨床症状、頭部CT、病理解剖所見より脳出血を除外し得た例である。脳血栓と脳塞栓の鑑別は必ずしも容易ではないため、一括して脳梗塞として扱った。

固定性心房細動79例を脳梗塞(+)群20例、脳梗塞(-)群59例に分け、基礎心疾患別の脳梗塞合併の有無を調査し、ついで心房細動固定時における年齢、性別、および高血圧、糖尿病、大動脈石灰化、喫煙の有無、総コレステロール値、ヘマトクリット値、心エコー図上の左房径、左室拡張終期径、左室駆出率、胸部X線上の心胸郭比、New York Heart Association (NYHA)分類II度以上の心不全合併率、利尿薬、抗凝固薬、抗血小板薬の投与の有無について両群間で比較し、心房細動固定時における脳梗塞予知因子を検討した。

大動脈石灰化は胸部正面X線写真および腹部側面X線写真により判定し、またMモード心エコー図上の左房径、左室拡張終期径の計測はFeigenbaumの方法⁵⁾に従い、左室駆出率はPomboの式⁶⁾を用いて算出した。なお心エコー図による検討は、心エコー図を施行し計測可能な記録が得られた54例を対象とした。

平均値はmean±SDで表し、有意差の検定は、 χ^2 検定およびnon-paired t検定を用いた。

成績

1. 基礎心疾患

固定性心房細動79例の基礎心疾患とそれぞれの脳梗塞合併の有無をTable 2に示す。例数の多い高血圧性心疾患と孤立性心房細動とを比較す

Table 1. Patients with non-rheumatic atrial fibrillation (Af) who developed cerebral infarction

Age (yrs)	Sex	Underlying cardiac disease	Onset of Af	Onset of CI	Duration from onset of Af to onset of CI	CT	Autopsy
71	F	HHD+IHD	1978/10/ 5	1978/10/ 7	2 days	-	+
70	F	HHD	1972/12/12	1972/12/20	8 days	+	-
94	F	HHD	1986/12/ 1	1986/12/12	12 days	-	+
78	F	HHD	1978/ 7/ 1	1978/ 7/23	22 days	+	-
62	M	HCM	1972/12/27	1973/ 4/ 5	3 months	-	+
82	M	lone Af	1983/ 3/14	1983/ 9/ 7	6 months	+	-
75	M	HHD	1978/11/20	1979/ 7/26	8 months	+	+
61	M	IHD	1975/12/ 8	1976/11/11	11 months	+	-
73	M	HHD	1975/ 3/14	1976/ 3/25	1 year 1 month	+	-
79	M	MVP	1983/ 3/30	1984/ 5/19	2 years 2 months	+	-
45	M	lone Af	1979/ 8/29	1981/10/21	2 years 2 months	+	-
62	M	HHD	1975/ 5/ 6	1977/12/ 5	2 years 5 months	-	-
72	F	HHD	1974/11/27	1977/ 6/ 2	2 years 6 months	+	-
82	M	HHD	1976/ 2/ 6	1980/ 9/12	4 years 7 months	+	-
55	M	lone Af	1972/ 9/ 1	1978/ 8/20	5 years 11 months	+	-
69	M	HHD+IHD	1970/ 2/ 4	1976/10/17	6 years 8 months	-	-
68	M	HHD	1971/ 1/26	1979/ 4/20	8 years 3 months	+	-
74	M	HHD	1969/ 6/19	1979/11/26	10 years 5 months	-	+
64	M	HHD+IHD	1972/11/ 6	1983/10/11	10 years 11 months	+	+
78	M	HHD+IHD	1976/ 1/14	1986/12/29	10 years 11 months	+	-

HHD=hypertensive heart disease; IHD=ischemic heart disease; lone Af=lone atrial fibrillation; MVP=mitral valve prolapse syndrome; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; CI=cerebral infarction.

ると、脳梗塞合併頻度は高血圧性心疾患では 22 例中 10 例 (45.5%) で、孤立性心房細動の 30 例中 3 例 (10.0%) と比較して有意に高率であった ($p<0.01$). その他の基礎心疾患については例数が少ないために統計的検討は行わなかった。

2. 心房細動固定時における脳梗塞予知因子

固定性心房細動 79 例を脳梗塞 (-) 群 59 例、脳梗塞 (+) 群 20 例に分け、心房細動固定時における各種パラメーターにつき検討した (Tables 3, 4). Table 3 に示すごとく、平均年齢、性別は脳梗塞 (-) 群と脳梗塞 (+) 群との間に有意差はなかった。また糖尿病、大動脈石灰化、喫煙の有無、総コレステロール値についても両群間で有意差はなかった。高血圧の合併率は脳梗塞 (+) 群 60.0%、脳梗塞 (-) 群 33.9% と脳梗塞 (+) 群

において脳梗塞 (-) に比し有意に高かった ($p<0.05$). またヘマトリクト値は脳梗塞 (+) 群 $45.3 \pm 3.2\%$ 、脳梗塞 (-) 群 $42.3 \pm 4.4\%$ であり、脳梗塞 (+) 群において有意に高値であった ($p<0.01$).

Table 4 に心機能を含めた病態生理学的指標についての両群の成績を示す。心エコー図上の左房径は脳梗塞 (+) 群 43.7 ± 3.3 mm、脳梗塞 (-) 群 38.6 ± 5.8 mm と脳梗塞 (+) 群において脳梗塞 (-) 群に比し有意に大であった ($p<0.01$). 脳梗塞 (+) 群 20 例中、剖検にて 2 例に左房内血栓を認めているが、心エコー図を施行し得た 12 例ではいずれも左房内血栓は認められなかった。左室拡張終期径については両群間で有意差はなかった。

Table 2. Underlying cardiac diseases of patients with atrial fibrillation who developed cerebral infarction

Underlying cardiac disease ()=N	Mean age	Number of CI (-)	Number of CI (+)
HHD (22)	71.1±10.1	12	10
HHD+IHD (10)	72.5±11.1	6	4
IHD (5)	66.3± 4.4	4	1
Lone Af (30)	65.3±10.2	27	3
MVP (5)	68.4±10.0	4	1
HCM (3)	64.3± 7.8	2	1
Others (4)	65.0±16.2	4	0
Total (79)	68.4±10.7	59	20

* p<0.01 tested by χ^2 test. (mean±SD)
Abbreviations: see Table 1.

心エコー図より計算で求めた左室駆出率は、脳梗塞 (+) 群 (62.2±16.6%) において脳梗塞 (-) 群 (72.9±8.2%) に比し有意に低下しており (p<0.05), NYHA II 度以上の心不全合併率も脳梗塞 (+) 群 (40.0%) の方が脳梗塞 (-) 群 (13.6%) に比し有意に高く (p<0.05), 脳梗塞 (+) 群では脳梗塞 (-) 群に比し心機能の低下が認められた。胸部 X 線上の心胸郭比は脳梗塞 (+) 群の方が大きい傾向は見られたが、有意差はなかった。

3. 利尿薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬との関係

脳梗塞 (+) 群において高血圧例, 心機能低下例, ヘマトクリット高値例が多いことが示唆されるため, 利尿薬投与と脳梗塞合併との関係につき検討した。利尿薬投与は脳梗塞 (-) 群では 59 例中 17 例 (28.2%), 脳梗塞 (+) 群では 20 例中 9 例 (45.0%) であり, 脳梗塞 (+) 群でやや高率であるが, 統計的には有意差はなかった。

また抗凝固薬または抗血小板薬投与は脳梗塞 (-) 群では 59 例中 18 例 (30.5%), 脳梗塞 (+) 群では 20 例中 5 例 (25.0%) であり, 両群に有意差はなかった。

考 察

脳梗塞は心房細動患者の予後や quality of life に重大な影響を与える合併症である。心房細動例では洞調律例と比較して脳梗塞の危険性が高いことは疫学調査¹⁾, 臨床統計^{7,8)}, 剖検例^{9,10)}の検討から明らかであり, また心房細動例の中でも基礎心疾患の種類によって脳梗塞合併率に差がある。すなわち, リウマチ性弁膜症に伴う心房細動例では, 非リウマチ性心房細動例よりも脳梗塞を合併する危険性が高い。しかし非リウマチ性心房細動において, 脳梗塞の合併を高める因子または予知因子は必ずしも明らかでない。本研究では洞調律から固定性心房細動への移行時において, 高血圧性心疾患の合併, 左房拡大, 心機能低下, ヘマトクリット高値などの所見が脳梗塞予知因子であることを示した。

非リウマチ性心房細動は高齢者ほど多い不整脈である。非リウマチ性心房細動例について年齢別に脳卒中の合併頻度を調査した Wolf らの報告¹¹⁾によると, 50~59 歳 6.7%, 60~69 歳 8.1%, 70~79 歳 21.3%, 80~89 歳 36.2% と, 高齢者ほどその合併頻度は高かった。平均年齢に関し本研究では, 脳梗塞 (+) 群と脳梗塞 (-) 群との間に有意の差を認めなかったが, これは本研究における心房細動固定時の平均年齢が 68.4±10.7 歳と高いこと, および心房細動固定後の脳梗塞のみを対象としていることが関係しているものと思われる。

基礎心疾患別では, Sherman ら¹²⁾は, 高血圧性心疾患のみの脳塞栓合併率 (37%) はリウマチ性心疾患の脳塞栓合併率 (35%) よりも高かったと報告しており, これは高血圧性心疾患を合併する心房細動で脳梗塞合併が多いとする本研究に一致している。Kannel ら¹³⁾は, 心房細動を有する虚血性心疾患患者の方が, 心房細動を有さない虚血性心疾患患者よりも, 脳卒中を合併する頻度が男性で 4.7 倍, 女性で 5.9 倍高かったと報告しているが, 本研究では症例数が少ないため, 虚血性心疾患を有する心房細動例で脳梗塞の合併が多い

Table 3. Factors predictive of cerebral infarction in non-rheumatic atrial fibrillation (1)

	Cerebral infarction (-) (N=59)	Cerebral infarction (+) (N=20)	P
Age	68.9± 9.9	66.7±13.0	N.S.
Sex (M: F)	44: 15	15: 5	N.S.
Hypertension (N=32)	20 (33.9%)	12 (60.0%)	<0.05
Diabetes (N=28)	22 (37.3%)	6 (30.0%)	N.S.
Calcification of aorta (N=32)	37 (62.7%)	15 (75.0%)	N.S.
Smoking habits (N=50)	28 (47.5%)	12 (60.0%)	N.S.
T-Cholesterol (mg/dl)	173.3±32.7	180.4±40.7	N.S.
Hematocrit (%)	42.3± 4.4	45.3± 3.2	<0:01

Statistical significance was tested by non-paired t test and χ^2 test.

Table 4. Factors predictive of cerebral infarction in non-rheumatic atrial fibrillation (2)

	Cerebral infarction (-)	Cerebral infarction (+)	p
LAD (2DE) (mm)	38.6±5.8 (N=42)	43.7± 3.3 (N=12)	<0.01
LVDd (2DE) (mm)	48.8±7.1 (N=42)	49.7± 6.1 (N=12)	N.S.
LVEF (2DE) (%)	72.9±5.7 (N=42)	62.2±16.6 (N=12)	<0.05
CTR (chest X-P) (%)	52.7±5.7 (N=59)	54.2± 6.4 (N=20)	N.S.
CHF (NYHA II \leq) (%)	8/59 (13.6%)	8/20 (40.0%)	<0.05

LAD=left atrial dimension; LVDd=left ventricular diastolic dimension; LVEF=left ventricular ejection fraction; CTR=cardiothoracic ratio; CHF=congestive heart failure; 2DE=two-dimensional echocardiography. Statistical significance was tested by non-paired t test and χ^2 test.

か否かについては明らかな結論は得られなかった。

本研究における孤立性心房細動例の脳梗塞合併率は 10.0% で、高血圧性心疾患を合併する心房細動例よりも明らかに低率であった。孤立性心房細動の脳卒中合併率に関して、Brand ら¹⁴⁾は高齢者の孤立性心房細動例では 30 例中 8 例に脳卒中の合併を認め、年齢を一致させた心房細動を有さない対照群よりも、その危険性は約 4 倍高いとしているのに対し、Kopecky¹⁵⁾は若年者の孤立性心房細動では、97 例中、脳卒中の合併を認めたのは 4 例に過ぎなかったと報告している。

心房細動例が脳塞栓、脳血栓等の脳梗塞を合併し易いことに関し、その機序として以下の可能性が考えられる。まず第 1 に心房細動例では左房拡大があり、左房内(特に左心耳内)に血栓を形成し

易く、それが塞栓源となることである。Caplan ら¹⁶⁾は脳卒中を合併した非リウマチ性心房細動例では、脳卒中を合併しない非リウマチ性心房細動例よりも、B モード心エコー図上の左房径が有意に大きかったと報告しているが、本研究においても、心房細動固定時における M モード心エコー図上の左房径は、脳梗塞(+)群の方が脳梗塞(-)群に比し有意に大きかった。しかし、寺井ら¹⁷⁾は、孤立性心房細動例に限ると、脳塞栓合併例、非合併例の間で左房径の有意差はなかったと報告している。心エコー図による左房内血栓の描出については、脳塞栓発症後に左房内血栓を認めたとする報告¹⁸⁾があるが、脳塞栓発症前における左房内血栓の描出は必ずしも容易ではない¹⁷⁾。本研究においても左房内血栓は 1 例も描出されなかった。

第 2 に、心房細動に伴う血液濃縮、血小板機

能および血液凝固能の亢進が挙げられる。我々は以前に一過性心房細動発作時, および心房細動固定後2年間はヘマトクリット値が上昇していることを報告した^{19,20)}。ヘマトクリット高値例では脳梗塞の合併率が高いと言われており²¹⁾, 本研究においても心房細動固定時におけるヘマトクリット値は, 脳梗塞(+)群の方が脳梗塞(-)群に比し有意に高値であった。血小板機能の亢進に関しては, Yamauchi ら²²⁾が, 心房細動患者では洞調律例に比し, 血中 β -thromboglobulin 値, 血小板第4因子値が高く, 血小板機能亢進状態にあると述べている。

最近発表された大規模比較対照試験²³⁾によると, 非リウマチ性心房細動に合併する塞栓症に対して抗血小板薬の予防効果は認められず, 抗凝固薬は予防効果は明らかであった。しかし抗凝固薬には出血の危険があり, コンプライアンスも低下していた。

第3に, 心房細動例では心不全を来し易く, 有効心拍出量の減少に伴う脳血流の減少が脳梗塞の発症に関与する可能性がある。

Lavy ら²⁴⁾は固定性心房細動患者の局所的脳血流量を ¹³³Xe にて測定したところ, 洞調律例に比し有意に減少していた。脳動脈硬化の進行した高齢者においては, 軽度の脳血流の減少であっても, 脳血栓発症の危険は高くなるものと思われる。また心不全合併に対する利尿剤投与は前述のヘマトクリットを上昇させるため, おおのこの症例につき十分検討し投与すべきである。本研究においても脳梗塞(+)群と脳梗塞(-)群とにおいて利尿剤の使用率は有意の差はなかったが, 脳梗塞(+)群においてやや高い傾向を示した。

結 語

洞調律から固定性心房細動への移行を明らかに観察し得た非リウマチ性心房細動患者79例につき, 心房細動固定後の脳梗塞合併頻度および心房細動固定時における脳梗塞予知因子につき検討した。79例中20例(25.3%)に脳梗塞の合併を認め,

心房細動固定時における脳梗塞予知因子としては, 高血圧性心疾患の合併, 左房拡大, 心機能低下, ヘマトクリット高値が挙げられた。

要 約

非リウマチ性心房細動患者において, 心房細動固定時における脳梗塞予知因子を明らかにするため, 洞調律から固定性心房細動への移行を心電図にて観察し得た79例の病歴を検討した。全例の平均年齢は68.4歳, 心房細動固定後の平均観察期間は4.1年である。

観察期間中に79例中20例で脳梗塞の合併が認められた。脳梗塞の合併は高血圧性心疾患を有する心房細動例では22例中10例(45.5%)であったのに対し, 孤立性心房細動例では30例中3例(10.0%)に過ぎず, その差は統計的に有意であった ($p < 0.01$)。

脳梗塞合併群および非合併群の2群間において, 心房細動固定時における臨床的, 血液生化学的, 病態生理学的指標につき比較検討した。年齢, 性別, 喫煙の有無, 糖尿病の有無, 血清コレステロール値に関しては両群間に有意差はなかったが, ヘマトクリット値は脳梗塞合併群の方で有意に高値であった ($45.3 \pm 3.2\%$ vs $42.3 \pm 4.4\%$, $p < 0.01$)。また胸部 X 線上の心胸郭比は両群間に有意差はなかったが, 心エコー図上の左房径は脳梗塞合併群の方で有意に大であった (43.7 ± 3.3 mm vs 38.6 ± 5.8 mm, $p > 0.01$)。また心エコー図上の左室駆出率は脳梗塞合併群の方で有意に低下しており ($62.2 \pm 16.6\%$ vs $72.9 \pm 8.5\%$, $p < 0.05$), 鬱血性心不全合併率も有意に高く (40.0% vs 13.6% , $p < 0.05$), 脳梗塞合併群において心機能低下が認められた。

以上の結果は, 非リウマチ性心房細動例の心房細動固定時における脳梗塞予知因子は, 1) 高血圧性心疾患の合併, 2) ヘマトクリット高値, 3) 左房の拡大, 4) 心機能低下であることを示唆するものである。

文 献

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HI Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* **28**: 973-977, 1978
- 2) Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* **14**: 664-667, 1983
- 3) Petersen P, Godtfredsen J: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* **17**: 622-626, 1986
- 4) Naito S, Imataka K, Seko Y, Fujii J: Incidence and occurrence time of cerebral infarction in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Jpn J Stroke* **11**: 581-585, 1989 (in Japanese)
- 5) Feigenbaum H: *Echocardiography*. 4th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1984, pp 127-187
- 6) Pombo JF, Troy BL, Russell RO Jr: Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* **43**: 480-490, 1971
- 7) Petersen P, Godtfredsen J: Atrial fibrillation: A review of course and prognosis. *Acta Med Scand* **216**: 5-9, 1984
- 8) Britton M, Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* **16**: 182-188, 1985
- 9) Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM: Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* **40**: 509-513, 1977
- 10) Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H: Atrial fibrillation as a cause of myocardial and cerebral infarctions. *Jpn Circ J* **48**: 67-74, 1984
- 11) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med* **147**: 1561-1564, 1987
- 12) Sherman DG, Goldman L, Whiting RB, Jurgensen K, Kaste M, Easton JD: Risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* **41**: 708-710, 1984
- 13) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* **106**: 389-396, 1983
- 14) Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* **254**: 3449-3453, 1985
- 15) Kopecky SL, Gersh BJ, Phil CB, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL: The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades. *N Engl J Med* **317**: 669-674, 1987
- 16) Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S: Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol* **19**: 158-161, 1986
- 17) Terai S, Waki R, Yamaguchi T, Kumagai Y: Factors for cerebral and systemic embolization in idiopathic atrial fibrillation: Clinical and pathophysiological approach. *Jpn J Stroke* **7**: 330-335, 1985 (in Japanese)
- 18) Nishide M, Irino T, Gotoh M, Naka M, Tsuji K: Cardiac abnormalities in ischemic cerebrovascular disease studied by two-dimensional echocardiography. *Stroke* **14**: 541-545, 1983
- 19) Imataka K, Nakaoka H, Kitahara Y, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T: Blood hematocrit changes during paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **59**: 172-173, 1987
- 20) Seko Y, Imataka K, Kitahara Y, Fujii J: Long-term follow-up of blood hematocrit after the transition from sinus rhythm to atrial fibrillation. *Jpn J Geriatr* **25**: 57-58, 1988 (in Japanese)
- 21) Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* **9**: 369-374, 1978
- 22) Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N, Sotobata I: Plasma β -thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* **27**: 481-487, 1986
- 23) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* **1**: 175-179, 1989
- 24) Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P: Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* **11**: 35-38, 1980