

Committee Report

心房細動と血栓塞栓症：多施設共同調査

Atrial Fibrillation and Thromboembolism: A Multicenter Cooperative Study

不整脈薬物療法研究会

Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy

Abstract

A multicenter, retrospective study was undertaken to determine the prevalence of and risk factors for thromboembolism and efficacy of therapy in patients with atrial fibrillation.

The primary prevention group consisted of 1,819 Japanese patients (mean age 64 years). During the mean follow-up period of 4.6 years, 158 patients developed cerebral thromboembolism or peripheral embolism (1.9%/year). The annual rate of thromboembolic complications was 0.9% for patients without underlying heart disease which was significantly lower compared with that for patients with underlying heart disease ($p < 0.001$). The annual rate was 1.4% among patients treated with aspirin (alone and in combination with other drugs except for warfarin), 1.4% with warfarin (alone and in combination with other drugs) and 1.1% with ticlopidine. The risk was lower for patients receiving these drugs (2.2%/year, $p < 0.001$). Among 801 patients not receiving treatment for thromboembolism, the annual rate was 0.9% for patients without underlying heart disease, which was significantly lower compared with patients with underlying heart diseases (e.g., 2.5% for ischemic heart disease and 2.1% for mitral valve disease, $p < 0.001$).

Multivariate analysis using quantification method II revealed hypertension, sick sinus syndrome and left ventricular dysfunction (\geq NYHA class II) as risk factors for embolism. Although limited due to its retrospective nature, the present study suggests that the risk for embolism seems low in patients with atrial fibrillation but is not associated with underlying heart diseases or other risk factors, and antiplatelet treatment seems beneficial for these patients.

J Cardiol 1998; 31 (4): 227-238

Key Words

Thromboembolism, Atrial fibrillation, Prognosis, Aspirin, Anticoagulants

はじめに

心房細動は心原性塞栓症の発生源として重要である。その発生頻度や抗凝固療法による予防効果について、欧米では大規模な調査研究が行われている¹⁻⁴⁾。Framingham 調査では、心房細動の合併により塞栓症の危険が 5.6 倍¹⁾になり、孤立性のもでも塞栓症の危険は 4 倍⁵⁾になることが示されている。僧帽弁膜症が合併すると、塞栓症の頻度は更に高くなる。我が国で

も沢山ら⁶⁾の共同研究により、僧帽弁狭窄症では心房細動の合併により塞栓症の危険が 6 倍になることが明らかにされている。非リウマチ性の心房細動例の塞栓症予防に関する欧米の大規模な調査では、warfarin の有効性は確認されているが、aspirin による抗血小板療法の効果については成績が分かれている^{7,8)}。心房細動の塞栓症予防については人種差の関係もあり、我が国独自の成績が必要であるが、薬剤の予防効果を多数例で検討した成績は少ない⁹⁻¹¹⁾。

連絡先：富山医科薬科大学医学部 第二内科 井上 博：〒930-0194 富山市杉谷 2630

The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Toyama
Address for reprints: INOUE H, MD, FJCC, The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Sugitani 2630, Toyama 930-0194

Manuscript received February 3, 1998; accepted February 16, 1998

そこで、我が国における心房細動例の塞栓症の発生頻度、危険因子、塞栓症予防の現状、予防法の効果を明らかにするため、不整脈を専門に診療している施設の協力を得て、多施設共同の後ろ向き調査を行った。

対象と方法

不整脈薬物療法研究会は不整脈の薬物治療を研究する目的で組織された研究会で、この研究会の会員の所属する22施設(関連施設を含む)を参加施設とした(本文末尾に掲載)。参加施設で1991年1月-1993年12月に診療を受けた心房細動症例を後ろ向きに調査した。入院、外来の別は問わず、心房細動が心電図で確認されている例に限った。

調査項目は、心房細動の種類(発作性、慢性)、初診時年齢、初診日、最終診察日、性別、心疾患の有無、New York Heart Association(NYHA)機能分類、心臓以外の合併症(糖尿病、呼吸器疾患など)、血栓塞栓症の有無、出血の合併症の有無、心胸郭比、心エコー図所見、薬剤治療の内容、転帰とした。

心疾患については虚血性(心筋梗塞、狭心症)、弁膜症(僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、その他の弁膜症)、心筋症(肥大型、拡張型)、先天性のほか、高血圧、洞不全症候群、WPW症候群を含めた。各心疾患の診断基準は特に設けず、研究協力者の記載をそのまま採用した。これらの疾患がみられないものを基礎心疾患なしとした。初診時に最も近い胸部X線写真の心胸郭比のほか、心エコー図所見として初診時に最も近い記録から左房径、左室拡張末期径、左室内径短縮率(percent fractional shortening: %FS)を調査した。

血栓塞栓症はカルテの記載から、一過性虚血、可逆性虚血性神経障害、脳梗塞、末梢動脈の塞栓に分けた。これらの脳虚血発作の原因は塞栓症と血栓症があるが、今回の調査では両者の区別は行わず、単に塞栓症として一括した。頭部コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)所見は全例で得られていないので、塞栓症判定の参考にはしなかった。出血の合併症は消化管、泌尿器系、頭蓋内、その他とした。脳塞栓ではしばしば出血性梗塞となるが、これは脳梗塞として扱い、出血の合併症とはしなかった。

使用薬剤は塞栓症予防薬、ジギタリス、利尿薬、抗不整脈薬、その他を調査した。塞栓症予防薬は、aspirin(warfarin以外の予防薬の併用を含む)、warfarin(他の

予防薬の併用を含む)、ticlopidine, dipyridamole, その他に分類した。追跡期間中に塞栓症予防薬の内容が変更されている症例では、最終観察時あるいは塞栓症発症時の投薬内容を採用し、その薬剤が追跡期間中継続して投与されたものとして解析した。この方法は「治療意図(intention to treat)」に基づいた解析の逆であるが、塞栓症や出血合併時の投薬内容を明らかにすること、および調査の簡便性から採用した。

調査の終点は塞栓症の合併とし、塞栓症の合併のない例では最終観察時までを追跡期間とした。初診時に塞栓症の既往のある例や、塞栓症を発症して初めて参加施設を受診した例は二次予防調査群とし、塞栓症の既往のない一次予防調査群とは分けて検討した。

数値は平均±標準偏差で表した。頻度の群間比較は χ^2 検定で行い、平均値の比較は t 検定で行った。塞栓症の危険因子の抽出には数量化II類による多変量解析を行った。選択した要因(説明変数)は単変量解析の結果に基づき、臨床背景として性別、初診時年齢、心房細動の種類、僧帽弁膜症・高血圧・洞不全症候群・冠動脈疾患・糖尿病の有無、NYHA機能分類、aspirin・warfarin・ジギタリス・利尿薬服用の有無とした。これに検査所見として心胸郭比、左房径、左室拡張末期径、%FSを加えた解析も行った。一次予防と二次予防調査群を合わせた全例を対象とした解析では、これらに塞栓症の既往を要因として加えた。 $p<0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

2,044例の調査票が回収された。このうち74例は基本的な調査項目の漏れが多く、また塞栓症の既往がある場合にはその情報が不詳(塞栓の種類、発症時期など)であったため、以下の解析から除外した。解析対象となった1,970例のうち151例は初診時に既に塞栓症の既往があったり、塞栓症発症のため参加施設を初めて受診したものであり、二次予防調査群とした。残りの1,819例は塞栓症の既往がなく、一次予防調査群とした。

1. 一次予防調査

一次予防調査の対象となった1,819例の内訳は、男性1,183例、女性636例、初診時平均年齢は64歳であった。心房細動の内訳は、発作性740例(40.7%)、慢

Table 1 Clinical characteristics of patients with and without thromboembolism (primary prevention group)

	Thromboembolism	
	Absent	Present
Number	1,661	158
Male (%)	65	65
Mean age (yr)	58	61
PAF (%)	41	35**
No heart diseases (%)	26	12**
Diabetes mellitus (%)	10	15*
No drugs (%) [†]	43	52*
NYHA class I (%)	69	50**
Cardiothoracic ratio (%) [‡]	54±8	56±7
LAD (mm) [‡]	42±10	43±9
LVDd (mm) [‡]	49±8	48±8
Fractional shortening (%) [‡]	33±9	32±11

[†]Antiplatelets and anticoagulant. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

[‡]Data were not available from all patients.

PAF=paroxysmal atrial fibrillation; NYHA=New York Heart Association; LAD=left atrial dimension, LVDd=left ventricular dimension at enddiastole.

性 1,079 例 (59.3%) であった。平均 4.6 年の追跡期間中、158 例 (8.7%) に塞栓症の発症をみた。その内訳は一過性虚血 38 例 (24.0%)、可逆性虚血性神経障害 3 例 (1.9%)、脳梗塞 100 例 (63.3%)、末梢動脈の塞栓 17 例 (10.8%) であった。塞栓症全体の年間発症率は 1.9%/year となる。Table 1 に塞栓症を発症した 158 例と発症しなかった 1,661 例の臨床背景を比較した。塞栓症を発症した例はしなかった例に比べて、発作性心房細動、基礎心疾患なし、NYHA 機能分類 I 度の頻度が有意に低く、糖尿病合併と塞栓症予防薬の無投与例の頻度が有意に高かった。心胸郭比 (1,626 例の成績)、心エコー図 (1,335 例の成績) の指標には、両群で有意差はなかった。

1,819 例を心房細動の種類から発作性 740 例と慢性 1,079 例に分けて、臨床背景を比較した結果を Table 2 に示す。慢性心房細動例は発作性の例に比べて、基礎心疾患なし、予防薬なし、NYHA 機能分類 I の頻度が有意に低く、糖尿病合併の頻度が高かった。塞栓症の合併については、発作性 (1.6%/year) の場合慢性 (2.1%/year) に比べて低い傾向にあったが、有意な差にはならなかった。

基礎心疾患別にみた塞栓症の発症率を Table 3 に

Table 2 Clinical characteristics of patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation (primary prevention group)

	Atrial fibrillation	
	Paroxysmal	Chronic
Number	740	1,079
Male (%)	68	63
Mean age (yr)	56	59
No heart diseases (%)	34	19**
Diabetes mellitus (%)	8	12*
Drugs (%) [†]		
None	57	35**
Aspirin [‡]	23	27
Warfarin [¶]	10	21
Ticlopidine	6	9
NYHA class I (%)	82	57**
Thromboembolism (%/yr)	1.6	2.1

[†]Antiplatelets and anticoagulant. [‡]Alone and in combination with other drugs except for warfarin, [¶]alone and in combination with other drugs. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. Abbreviation as in Table 1.

Table 3 Prevalence of thromboembolism and underlying diseases (primary prevention group)

	n	Thromboembolism (%/yr)
No heart diseases	458	19 (0.9) **
Ischemic heart disease	217	25 (2.5)
Mitral stenosis	243	24 (2.2)
Mitral regurgitation	317	29 (2.0)
Other valvular diseases	258	28 (2.4)
Cardiomyopathies	154	20 (2.8)
Congenital heart diseases	43	2 (1.2)
Hypertension	500	60 (2.6)
Sick sinus syndrome	128	16 (2.7)
Diabetes mellitus	188	24 (2.8)

** $p < 0.001$ vs ischemic heart disease+mitral valve diseases+hypertension+sick sinus syndrome.

示す。ただし心疾患は重複して集計した。基礎に心疾患を持たない例では塞栓症の発生は 0.9%/year であり、基礎に心疾患 (虚血性、僧帽弁膜症、洞不全症候群、高血圧) を有する例に比較して有意に低かった。糖尿病合併例では塞栓症の発生は 2.8%/year であった。塞栓症の発症を基礎心疾患と心房細動の種類 (Table 4) からみると、基礎心疾患のない場合には発作性心房細動

Table 4 Prevalence of thromboembolism and types of atrial fibrillation and underlying heart diseases (primary prevention group)

	Atrial fibrillation	
	Paroxysmal	Chronic
No heart diseases	0.6	1.3
Ischemic heart disease	2.7	2.4
Mitral valve disease	2.8	2.0
Hypertension	2.3	2.8
Sick sinus syndrome	2.9	2.5

(%/yr)

Table 5 Cardiac function and thromboembolism (primary prevention group)

NYHA class	n	Thromboembolism (%/yr)
I	1,222	79(1.4)**
II	456	61(2.9)
III	130	15(2.5)
IV	9	2(4.8)
Unknown	2	1

** $p < 0.001$ vs II+III+IV.

Abbreviation as in Table 1.

は慢性心房細動に比べて発生頻度は低い傾向にあった ($p=0.099$)。基礎に心疾患のある例では、心房細動の種類によって塞栓症の発生頻度に差はなかった。心機能が塞栓症発症に及ぼす影響(**Table 5**)をみると、NYHA 機能分類 I 度は II-IV 度に比べて有意に発症頻度が低かった。

塞栓症予防薬投与の実態、塞栓症発症率に及ぼす影響を **Tables 6-9** にまとめた。予防薬の使用頻度について一次予防調査群と二次予防調査群と比較すると (**Table 6**)、一次予防群では投薬なしの例が 44.0%、warfarin 投与例が 16.5%であったのに対し、二次予防群(塞栓症の既往のある症例)では warfarin が 43.0%、投薬なしが 12.6%(19 例)と治療方針に差がみられた。Aspirin については、小児用バファリン 1 錠/day が投与されたものが全体の 64.5%を占め、warfarin については 2 mg/day 以下のものが全体の 47.5%、2.5-3 mg/day のものが 35.8%を占めた。基礎心疾患別の予防薬投与の内訳を **Table 7** にまとめた。基礎心疾患のない例では半数が予防薬の投与が行われておらず、warfarin が投与されていたのは 9.0%にすぎなかった。一方、僧帽

Table 6 Treatment with antiplatelet and anticoagulant agents

	Primary prevention group (n=1,819)	Secondary prevention group (n=151)
None	44.0	12.6
Aspirin [§]	25.8	26.5
Warfarin [¶]	16.5	43.0
Ticlopidine	7.6	8.6
Dipyridamole	3.3	5.3
Others	2.7	4.0

(%)

[§]Alone and in combination with other drugs except for warfarin, [¶]alone and in combination with other drugs.

Table 7 Underlying heart disease and treatment with antiplatelet and anticoagulant agents (primary prevention group)

	No HD	IHD	MVD	CM	HT	SSS
None	55.0	34.9	29.8	39.6	44.7	42.2
Aspirin [§]	26.8	33.9	20.4	31.1	27.5	30.5
Warfarin [¶]	9.0	15.1	33.5	18.8	10.8	6.3
Ticlopidine	5.3	7.3	8.8	7.8	8.0	14.1
Dipyridamole	2.6	4.6	3.3	1.9	5.0	3.1
Others	1.3	4.1	4.4	0.6	4.0	3.9

(%)

[§]Alone and in combination with other drugs except for warfarin, [¶]alone and in combination with other drugs.

HD=heart disease; IHD=ischemic heart disease; MVD=mitral valve disease; CM=cardiomyopathies; HT=hypertension; SSS=sick sinus syndrome.

弁膜症例では約 1/3 の例が warfarin を投与されており、予防薬が投与されていなかったのは 30%弱であり、基礎心疾患の種類によって投薬内容が異なることが示された。

塞栓症予防薬と塞栓症合併の関係を **Table 8** に示す。予防薬が投与されていなかった 801 例中 82 例 (2.2%/year) に塞栓症の合併がみられ、これは aspirin, warfarin, ticlopidine 群の塞栓症の発生率に比べて有意に高かった。予防薬が投与されていなかった 801 例について、基礎疾患別に塞栓症の発症率を比較した (**Table 9**)。心疾患のない 251 例では発生率は 0.9%/year であり、虚血性心疾患、僧帽弁膜症、高血圧、洞不全症候群など、基礎心疾患を有する例に比べて有意に低かった。

Table 8 Prevalence of thromboembolism and effects of antiplatelet and anticoagulant agents (primary prevention group)

	<i>n</i>	Thromboembolism (%/yr)
None	801	82(2.2)**
Aspirin [§]	470	31(1.4)
Warfarin [¶]	301	20(1.4)
Ticlopidine	138	7(1.1)
Dipyridamole	60	9(3.3)
Others	49	8(4.0)

[§]Alone and in combination with other drugs except for warfarin, [¶]alone and in combination with other drugs.
***p*<0.001 vs aspirin + warfarin + ticlopidine.

Table 9 Prevalence of thromboembolism in patients not receiving antithrombotic drugs (primary prevention group)

	<i>n</i>	Thromboembolism (%/yr)
No heart diseases	251	19(0.9)**
Ischemic heart disease	76	25(2.5)
Mitral valve disease	136	44(2.1)
Hypertension	224	60(2.6)
Sick sinus syndrome	54	16(2.7)

***p*<0.001 vs IHD+MVD+HT+SSS.
Abbreviations as in Table 7.

2. 二次予防調査

初診時に既に塞栓症の既往があったり、塞栓症の発症で受診した例は151例であった。その内訳は男性101例、女性50例、平均年齢62歳であり、心房細動は発作性が49例(32.5%)、慢性が102例(67.5%)であった。既往および受診のきっかけとなった塞栓症の内訳は、一過性虚血23.1%、可逆性虚血性神経障害2.0%、脳梗塞68.9%、末梢動脈の塞栓6.0%で、一次予防調査群に発症した塞栓症の内訳とはほぼ同じであった。平均追跡期間は3.4年で、14例(9.3%)に塞栓症の再発(年間発生率2.7%)をみた。再発した塞栓症の内訳は一過性虚血21.5%、可逆性虚血性神経障害7.1%、脳梗塞71.4%であった。

基礎疾患別に塞栓症発生率を比較すると(**Table 10**)、基礎心疾患のない例では再発率は1.5%/yearと、基礎に心疾患を持つ例に比べて有意に低かった。殊に洞不全症候群、糖尿病合併例で再発率が7.4%/year、

Table 10 Prevalence of thromboembolism and underlying diseases (secondary prevention group)

	<i>n</i>	Thromboembolism (%/yr)
No heart diseases	40	2(1.5)
Ischemic heart disease	16	1(1.8)
Mitral stenosis	30	3(2.9)
Mitral regurgitation	30	3(2.9)
Other valve diseases	19	2(3.1)
Cardiomyopathies	8	1(3.7)
Congenital heart diseases	3	0
Hypertension	46	4(2.6)
Sick sinus syndrome	12	3(7.4)
Diabetes mellitus	11	3(8.0)

Table 11 Prevalence of thromboembolism and effects of antiplatelet and anticoagulant agents (secondary prevention group)

	<i>n</i>	Thromboembolism (%/yr)
None	19	4(6.2)**
Aspirin [§]	40	2(1.5)
Warfarin [¶]	65	4(1.8)
Ticlopidine	13	0
Dipyridamole	8	2(7.4)
Others	6	2(9.8)

[§]Alone and in combination with other drugs except for warfarin, [¶]alone and in combination with other drugs.
***p*<0.10 vs aspirin + warfarin + ticlopidine.

8.0%/yearと高かった。塞栓症の予防薬の内訳については**Table 6**に示したが、予防薬別の再発率(**Table 11**)をみると、予防薬の投与されていなかった例で再発率が6.2%/yearと、aspirin, warfarin, ticlopidine投与群に比べて高い傾向を示した。

3. 多変量解析

一次予防調査群で、要因として臨床背景、投薬内容を採用した多変量解析の結果を**Table 12**に示す。偏相関係数が0.05以上の要因はNYHA機能分類I度、aspirin服用、warfarin服用、高血圧、糖尿病、洞不全症候群であり、前3者が塞栓症の発生を抑制する方向に、後3者が発生を促す方向に作用することが示された。心エコー図などの検査所見を要因として加えてもこれらの偏相関係数は低く、塞栓症の発生への関与は

Table 12 Multivariate analysis using quantification method II (primary prevention group)

Variable	Category	Weight	Partial correlation coefficient
Gender	Male	0.078	0.019
	Female	-0.146	
Age	< 65 yrs	0.048	0.006
	≥ 65 yrs	-0.023	
AF	Paroxysmal	-0.346	0.047
	Chronic	0.234	
MVD	Present	0.184	0.017
	Absent	-0.062	
Hypertension	Present	0.721	0.080
	Absent	-0.274	
SSS	Present	1.022	0.051
	Absent	-0.078	
IHD	Present	0.576	0.038
	Absent	-0.078	
Diabetes mellitus	Present	1.022	0.051
	Absent	-0.070	
NYHA class	I	-0.463	0.112
	II-IV	0.956	
Aspirin	Present	-0.604	0.064
	Absent	0.211	
Warfarin	Present	-0.841	0.064
	Absent	0.168	
Digitalis	Present	-0.034	0.005
	Absent	0.034	
Diuretics	Present	-0.206	0.023
	Absent	0.097	

AF=atrial fibrillation. Other abbreviations as in Tables 1, 7.

低かった。二次予防群を加えた全症例で検討しても結果は同様であった。Table 13 に一次予防群と全症例を対象にした解析で塞栓症合併の判別率をまとめた。いずれの解析でも判別率は66-68%で、あまり高いものではなかった。

4. 出血の合併

1,970 例中 22 例(1.1%: うち一次予防群が 16 例, 男性 17 例)に出血の合併をみた。ただし出血性脳梗塞はこの集計から除外した。出血部位は消化管 12 例(うち 3 例は消化管の悪性腫瘍を合併), 泌尿器 1 例, 頭蓋内出血 4 例, その他 5 例(眼科領域 3 例, 鼻出血 2 例)である。頭蓋内出血 2 例が死亡した。基礎疾患としては高血圧が 10 例と最も多く, 僧帽弁疾患がこれに次いで

Table 13 Summary of multivariate analysis using quantification method II

	Variables	Discriminant rate (%)
Primary prevention group	Clinical characteristics	66.6
	Clinical characteristics + C/T ratio, echo data	66.2
Primary+secondary prevention groups	Clinical characteristics*	67.9
	Clinical characteristics* + C/T ratio, echo data	67.9

Clinical characteristics: shown in Table 12 and plus *prior thromboembolism; echo data: left atrial dimension, left ventricular dimension in diastole, and fractional shortening. C/T ratio=cardiothoracic ratio.

8 例であった。出血を合併した際の処方内容は、投薬なし 7 例, aspirin (warfarin 以外の他剤の併用を含む) 6 例, warfarin (他剤の併用を含む) 7 例, その他 2 例であった。Warfarin を投与されていた 7 例中 5 例では抗凝固療法の程度が確認されており, それぞれトロンボテスト 8%, 15%, 15% およびプロトロンビン時間 18%, 31% であった。

5. 死亡例

追跡期間中の死亡例は 31 例(1.6%: うち一次予防群が 27 例, 男性 21 例)であった。死因は悪性腫瘍 10 例, 脳梗塞 7 例, 心臓死 5 例, 肺炎 5 例, 脳出血 2 例(2 例とも warfarin 服用中), その他 2 例であった。脳梗塞で死亡した 7 例の最終の処方内容は、投薬なし 3 例, aspirin (他剤の併用を含む) 1 例, warfarin (他剤の併用を含む) 3 例であった。

考 案

本研究の主要な成績は以下のようにまとめられる。まず塞栓症の発生頻度は、一次予防調査群では年間 1.9% であり, 塞栓症合併例では非合併例に比べ, 基礎心疾患や糖尿病の合併例, 予防薬無投与例, 心機能低下例(NYHA 機能分類 II 度以上)の頻度が高かった。基礎心疾患別にみると, 明らかな心疾患を伴わない例での塞栓症発生率は 0.9%/year と, 心疾患合併例(洞不全症候群や高血圧症を含む)に比べて有意に低かった。次に, 塞栓症予防薬が投与されていなかった群では, 予

防薬(aspirin, warfarin, ticlopidine)投与群に比べて有意に塞栓症合併頻度が高く、一方、これらの3種の予防薬の間では合併頻度に差はなかった。しかし予防薬が投与されていなかった例でも、基礎に心疾患を伴わない場合には合併頻度は低かった。最後に、数量化II類による多変量解析の結果、塞栓症発生に関係が深かったものは、偏相関係数の高い順にNYHA機能分類II度以上、高血圧、糖尿病、洞不全症候群であり、逆にwarfarin, aspirin投与では発生が抑制された。

1. 塞栓症の頻度

心房細動合併例では非合併例に比べて塞栓症の発生頻度が高いことは、Framingham調査をはじめとした様々な疫学的調査で明らかにされている^{1,2,5,6}。Tohgiら¹²⁾の調査では、無治療の非弁膜症性心房細動があると、41歳以上の住民で、塞栓症の合併頻度は同年代の一般住民の約5倍となった(1.18%/year vs 0.23%/year)。

弁膜疾患を伴わない心房細動例で、塞栓症の予防が行われなかった場合の塞栓症の発生頻度については、大規模二重盲検比較試験のプラセボ群の成績から知ることが出来る。プラセボ群での症候性の塞栓症発生頻度は、低いものではBAATAF¹³⁾の3.0%/year、高いものはSPAF-I⁸⁾の6.7%/yearで、他の試験はこの中間(AFASAK⁷⁾ 5.5%/year, CAFA¹⁴⁾ 5.25%/year, SPINAF¹⁵⁾ 4.3%/year)である。これらの成績は今回の我々の成績(0.9%/year)に比べると頻度が高い。これら欧米の試験の対象の平均年齢は65歳以上であり、AFASAK⁷⁾では74.2歳と、今回の対象に比べてかなり高齢である。心房細動例でも加齢とともに塞栓症発生頻度は高くなる^{1,12)}ので、今回の成績と欧米での大規模試験の成績の差に、年齢の差が影響している可能性がある。

我が国では塞栓症予防薬の投与がされていない例の塞栓症発生頻度に関する成績は少ない。非弁膜症性心房細動(いずれも慢性例)600例(平均年齢64.1歳)について後ろ向きに解析したTohgiら¹²⁾の成績では、脳梗塞(塞栓症と血栓症を区別せずに集計)の発生頻度は1.1%/yearであった。この頻度は、今回の調査の基礎心疾患のない例で予防薬が投与されていなかった例の発生頻度に近い(251例で0.9%/year)ものである。これらの調査はいずれも症候性脳梗塞を終点としており、無

症候性の脳梗塞は含まれない。心房細動例を前向きに追跡したCOOPATの調査¹⁰⁾では、予防薬の投与なしに1年間の経過を追えた非弁膜症性心房細動(75歳以下)212例中、20%に磁気共鳴映像で無症候性脳梗塞が認められた。これは症候性脳梗塞の4-5倍の発生率であった。無症候性脳梗塞の意義については十分明らかにされたとは言い難いが、心房細動例での発現頻度や治療効果を論じる場合には念頭に置く必要がある。

2. 塞栓症の危険因子

心房細動に合併する塞栓症の危険因子を大規模試験から抽出すると、独立した因子として、年齢、高血圧、一過性虚血や脳梗塞の既往、糖尿病がある⁴⁾。心房細動例で加齢とともに脳梗塞の合併頻度が増加することは欧米¹⁾ばかりでなく、我が国の調査¹²⁾でも明らかにされている。今回の検討では65歳を境に比較したが、年齢は塞栓症の発症に大きな影響を与えなかった(**Table 12**)。高血圧や糖尿病の合併に関しては、今回の検討でも塞栓症の発生に影響した。Tohgiら¹²⁾の調査でも高血圧合併例では非合併例に比べて塞栓症の頻度は約2倍であったが、高血圧に対する加療の有無は塞栓症の合併頻度に影響しなかった。今回の検討では高血圧に対する加療の有無に関して解析しなかった。

僧帽弁膜症では心房細動が合併すると、塞栓症の頻度は約6倍になるとされている⁶⁾。Shimomuraら¹⁶⁾の調査では、弁膜症合併例では、孤立性の例に比べて、塞栓症の発生率は4.4倍であった。僧帽弁狭窄症では健常群に比べて凝固能が亢進していることが示されており、塞栓症合併率の増大に結びついている^{17,18)}。しかし、今回の予防薬無投与例の解析では、僧帽弁膜症の塞栓症発生頻度は基礎心疾患のない例の2.3倍にすぎなかった(**Table 9**)。これは僧帽弁閉鎖不全症を含んで解析したことが関係している可能性がある。僧帽弁閉鎖不全症では左房への血液の逆流の結果、左房内の血液の鬱滞が軽減され、血栓の形成が減少するため、塞栓症の発生頻度は低下するとされる¹⁹⁾。予防薬投与の有無にかかわらず、僧帽弁狭窄症と閉鎖不全症に分けて検討した結果では、両群で塞栓症の発生頻度には差はなかった(**Table 3**)。これは狭窄症単独と閉鎖不全症の合併したものが、厳密には区別されていなかったことが関係している可能性がある。

洞不全症候群では心房細動の合併が多く、また塞栓

症の頻度が高いことが知られている²⁰⁾。今回の検討でも、無投与群を対象にした解析(**Table 9**)で、洞不全症候群では基礎疾患のない例に比べて、塞栓症の頻度は3倍となった。洞不全症候群では、心室ペースメーカーは心房ペースメーカーに比べると塞栓症の合併が増す²⁰⁾が、今回の検討ではペースメーカーの有無や様式に分けた検討は行わなかった。

塞栓症の危険因子として、臨床背景以外には、心エコー図上の左室収縮能低下と左房拡大が知られている^{3,4)}。今回の成績では、このいずれの指標も塞栓症の合併に影響しなかった。これは心エコー図所見の欠落例が多かったことが一因と考えられるが、心エコー図所見のある例は1,335例(1,819例の73.4%)であり、決して少ない数ではない。Caplanら²¹⁾は心房細動で脳塞栓を合併した群は、非合併群に比べて、心エコー図上の左房径が有意に大きいとしたが、合併群と非合併群で基礎心疾患の分布に差があり、基礎心疾患の影響を否定出来ない。内藤ら²²⁾の非リウマチ性心房細動79例についての検討では、塞栓症合併例のほうが左房径は大きく、左室駆出分画は低かった。しかし寺井ら²³⁾の検討では、基礎心疾患のない心房細動例では、塞栓症合併例と非合併例で左房径に差はなく、矢坂ら¹⁷⁾の58例の僧帽弁狭窄症を対象とした検討でも、塞栓症と左房径の間には関係はみられなかった。したがって、心エコー図所見を検討する際には、基礎心疾患の有無や種類を考慮することが重要である。

心房細動の種類別に塞栓症の合併頻度を比較すると、発作性のもののほうが慢性例に比べて頻度は低いとされている^{3,24)}。Lipら²⁵⁾の検討では、血漿中のD-dimer値は、発作性心房細動では慢性例と洞調律例の中間にあった。これは、発作性のものでは慢性のものに比べて、塞栓症の合併頻度が低いことと矛盾しない。しかし、Shimomuraら¹⁶⁾の孤立性心房細動の検討では、発作性のものが慢性例に比べて、塞栓症の合併頻度が2倍であった。今回の検討では、一次予防群全体でみると、慢性と発作性で塞栓症の発生頻度に有意差はなかった(2.1%/year vs 1.6%/year)。基礎心疾患のない例に限っても、発作性のものでは慢性例に比べて塞栓症の頻度は低い傾向にあったが、有意な差にはならなかった。

3. 予防薬の効果

リウマチ性弁膜疾患によらない心房細動例の塞栓症予防に関する抗血小板薬(aspirin)と抗凝固薬(warfarin)の効果も、二重盲検で前向きに比較した大規模試験が欧米では行われている^{7,8,13-15)}。これらの5つの試験をまとめて比較した成績も報告されている⁴⁾。それによると、対照群では虚血性脳血管障害の発生率は4.5%/yearで、warfarin投与群では1.4%/yearと、有意に発生頻度が低下した(減少率68%, $p < 0.001$)。一方、aspirinの効果についてはAFASAKとSPAFの2つの試験で検討され⁴⁾、aspirinによって虚血性脳血管障害は35%($p = 0.03$)減少した。今回の検討の結果では、warfarin投与群の塞栓症発生率は1.4%/yearと、欧米での大規模試験とほぼ同じ値であった。Aspirinによる効果も、今回の成績では36.4%の減少であり、AFASAKとSPAFを合わせたものと殆ど同じ減少率を示した。ただし、無投与例の塞栓症発生率は2.2%/yearと、欧米の成績に比べると約半分の値を示した。Tohgiら¹²⁾の地域住民を対象とした調査でも、50歳代以上の非弁膜症性心房細動例で無治療なものの塞栓症発生頻度は1.32%/yearと、欧米に比べて低値であり、人種差の関与が示唆される。

心房細動例の血小板機能、凝固線溶系機能についての検討では、凝固能の亢進に関しては諸家の成績は一致している²⁵⁻³⁰⁾が、血小板機能の亢進に関しては意見は分かれている。Lipら²⁶⁾は慢性心房細動51例で、凝固線溶系機能亢進の指標としてD-dimer、血小板機能亢進の指標として β -thromboglobulinを、洞調律の健常対照例と比較した。その結果、いずれの指標も対照に比べて心房細動例では高値であり、aspirin投与はこれらの指標に影響しないが、warfarinは低下することが示された。我が国の検討では、Unoら²⁷⁾は、心房細動例ではfibrinopeptide Aが高値、antithrombin IIIが低値で、凝固能が亢進していることを示している。Yamamotoら²⁹⁾も、凝固能の亢進は心房細動例でみられるが、血小板活性は亢進していないと報告した。しかし、弁膜症や虚血性心疾患を合併しない発作性心房細動例でも、血小板機能が亢進していることをSoharaら³⁰⁾は報告している。線溶系の指標であるD-dimerについては、Yamamotoら²⁹⁾は上昇していないとしたが、D-dimerの上昇が心房細動でみられるとする成績²⁸⁾も報告されている。これらの成績の差は、対象例の臨床

背景の相違が一因と考えられる。

以上の成績は、心房細動例の塞栓症発生に warfarin は有効であるが、aspirin の有効性が一定でないことの裏づけになっていると理解される。しかし高齢(平均年齢 79 歳)の心房細動例を検討した神田ら³¹⁾の成績では、凝固線溶系機能の亢進している群、血小板機能の亢進している群、両者の亢進している混合群と、異常のない群が認められており、凝固線溶系の亢進している群では弁膜疾患が多く、混合群では高血圧や糖尿病を合併している例が多かった。孤立性心房細動の 15 例では血小板機能亢進型が 6 例、正常が 9 例であった³¹⁾。この成績は高齢者の心房細動では必ずしも凝固能のみが亢進しているわけではなく、血小板機能の亢進を示す例があり、高齢者の心房細動に合併する脳梗塞には、aspirin などの抗血小板療法が有効な例が存在することを示唆している。欧米の成績でも、非弁膜症性の心房細動にみられる虚血性脳血管障害の原因として、塞栓症によらないもののがかなり含まれていることが報告されている³²⁾。また慢性心房細動例で、神経学的に無症候な例でも、脳の局所血流が 10%前後低下していることが示されており³³⁾、この血流低下は血栓形成に関係している可能性がある。

最近の大規模試験の成績から、65 歳未満の非弁膜症性心房細動で塞栓症の危険因子(高血圧、糖尿病など)がない例では、aspirin 投与かあるいは予防薬なしでよいとされる⁴⁾。SPAF-II³⁴⁾でも、75 歳以下の非リウマチ性心房細動例で他に塞栓症の危険因子がない場合には、warfarin と aspirin の効果は同程度であった。今回の成績では、基礎心疾患のない例では、予防薬の投与がない場合の塞栓症発生頻度は 0.9%/year となった(**Table 1**)。これは岩手県における 41 歳以上の一般住民での脳梗塞発生頻度 0.23%/year¹²⁾に比べると高く、60 歳代の 0.38%/year に比べてもまだ高い。今回の基礎心疾患のない発作性心房細動例での塞栓症発生頻度は 0.6%/year であり、心房細動例では塞栓症の発生頻度が一般住民と比べて高いことが示唆される。したがって、塞栓症の危険が低い例であっても、aspirin などの抗血小板薬の投与が望まれる。

4. 本研究の限界と問題点

本研究には幾つかの限界、問題点がある。まず、後ろ向き調査のため、観察期間中に塞栓症などを合併し

て、他の医療機関へ入院した例が漏れた可能性がある。しかし、今回の調査では塞栓症を発症して受診した例(二次予防調査群)を含めても、一次予防調査の成績と本質的な差はなかった。ただし塞栓症の発症時期などの情報が乏しい例を解析から除外したので、塞栓症合併頻度を若干低く評価している可能性は避けられない。次に、塞栓症の予防薬の効果については後ろ向き調査であり、薬剤の投与については主治医の判断によったため、非無作為試験という限界がある。また warfarin による抗凝固療法の程度(トロンボテストなど)が、ある一定の範囲に定められていたわけでもない。このため、warfarin 投与群と aspirin 投与群で塞栓症発生率が同程度となった可能性がある。出血の合併症は、鼻出血などの軽微なものも含めて warfarin 服用例 366 例(二次予防調査群も含む)中の 7 例(1.9%)であり、欧米の大規模試験の成績に比べると低値であった。この成績は、我が国の warfarin 投与量が欧米に比べて少量でありながら、塞栓症の年間発生率を同程度に抑制出来ることを示唆している。基礎疾患の診断については一定の基準を設けなかった。したがって、同一の診断名が付いていても、その内容にはかなりのばらつきがあることは否定出来ない。

塞栓症に関しては、脳梗塞ばかりでなく、一過性虚血、可逆性虚血性神経障害も併せて検討し、これらの虚血性脳血管障害の原因として、塞栓症と血栓症を分けなかった。現実問題として、心房細動例に合併した脳梗塞の中には血栓症の関与もあり³²⁾、このような例で抗血小板薬が効果を現した可能性がある。また薬物の効果を判定する際には、追跡期間の初めに割り当てられた薬剤が実際に服用されていてもいなくても、服用されていたとみなす「治療意図」に沿った解析と、実際に服用していた症例のみに限る解析がある。今回の調査では解析の煩雑さを避け、なおかつ実際に服用されていた薬剤について検討するため、最終観察時点で服用されていた薬剤が追跡期間の最初から投与されていたものとみなして解析した。この方法の妥当性については、治療意図に沿った解析同様、問題が残る。

塞栓症の危険因子を抽出するために多変量解析を行ったが、心エコー図の成績の欠落が 30%弱に認められた。従来検討では、左室収縮能の低下、左房拡大例で塞栓症の合併頻度が高いとされているが⁴⁾、今回の成績における心エコー図所見については、塞栓症と

有意な関連は見い出せなかった。これはデータの欠落例が多いことが一因かもしれない。ただし心エコー図所見と塞栓症の関係を否定する成績もある³⁾。

以上のように本研究には様々な限界があるが、我が国の不整脈専門家の心房細動例における塞栓症予防に関する治療の現実が明らかにされ、また塞栓症の実態に関しても、欧米での報告と若干異なる成績が示された。基礎に心疾患のない例では、塞栓症の危険が低いこと、抗血小板療法が塞栓症の予防に有効であることが示された。塞栓症の既往のある例でも、塞栓症の予防薬が投与されていない例が約13%にみられ、このような例で再発が高い傾向を示したことは、心房細動例の治療を行う上で反省すべきである。

本研究の一部は第12回日本心電学会および第45回日本心臓病学会で発表した。

謝 辞

本研究の解析にあたって天野博司氏の協力をいただいたことに感謝する。

研究参加施設および研究者

北海道大学循環器内科 桜井正之・四倉昭彦・佐藤実・伊東敏弘・北畠 颯, 山形大学第一内科 池田こずえ, 筑波大学内科 久賀圭祐, 日本大学第二内科 渡辺一郎・高橋義和, 日本大学駿河台病院循環器内科 八木 洋・杉本賢治・大塚雄司, 日本医科大学第一内科 新 博次・遠藤康実・野村敦宣・松本 真・小野寺威夫・北山浩気, 順天堂大学循環器内科 中里祐二・小倉俊介・住吉正孝・大野安彦・戸叶隆司, 東京大学第二内科 村川裕二・及川直樹・岩沢邦明, 東京医科歯科大学第一内科 鈴木文男・本川克彦・平尾見三・寺井知子・石原直子・川良徳弘・比江嶋一昌, 慶應義塾大学呼吸循環器内科 三田村秀雄・南雲美好, 関東中央病院内科 野崎 彰・杉本恒明・郭 宗徳, 東邦大学第三内科 杉 薫・円城寺由久, 東京都立広尾病院循環器科 桜田春水, 昭和大学第三内科 小林洋一・千代田和美, 国立名古屋病院循環器科 加藤林也・渡辺俊也, 京都府立医科大学第二内科 井上大介, 富山医科薬科大学第二内科 井上博・藤木 明・水牧功一・下野真由美・林 秀樹, 京科大学第三内科 堀江 稔・土屋邦彦・綿貫正人・高橋綾子・大林和彦・湯月洋介, 香川県立白鳥病院内科 坂東重信・近藤直樹, 九州大学循環器内科 樽木晶子, 大分医科大学第一内科 犀川哲典・高倉 健・原 政英, 熊本大学循環器内科 奥村 謙

要 約

心房細動例の血栓塞栓症(以下、塞栓症)合併の頻度、危険因子、予防薬の効果を明らかにするため、多施設共同で後ろ向きに調査した。

塞栓症の既往のない日本人1,819例(平均年齢64歳)を一次予防調査群とした。一次予防群の平均追跡期間は4.6年で、158例に塞栓症の発生をみた(年間発生率1.9%)。基礎疾患別にみると、心疾患のない例では塞栓症の年間発生率0.9%と、心疾患合併例に比べて低頻度であった($p < 0.001$)。Aspirin(warfarin以外の薬剤の併用を含む)投与群では塞栓症発生率は1.4%/year, warfarin(他剤の併用を含む)群1.4%/year, ticlopidine群1.1%/yearであり、予防薬が投与されていなかった群の2.2%/yearに比べて有意に低かった($p < 0.001$)。予防薬の投与されていなかった801例について基礎疾患別に塞栓症の合併頻度を検討すると、心疾患のない例では0.9%/yearと心疾患合併例(虚血性心疾患2.5%/year, 僧帽弁膜症2.1%/yearなど)に比べて低頻度であった($p < 0.001$)。数量化II類による多変量解析の結果、高血圧、洞不全症候群、心機能低下(NYHA機能分類II度以上)で塞栓症の合併が増加することが示された。

本研究には後ろ向きという制約はあるが、心房細動例でも基礎心疾患のない例や他の危険因子を合併していない場合には塞栓症の合併頻度は低く、抗血小板療法の有用性が示唆された。

文献

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. *Neurology* 1978; **28**: 973-977
- 2) Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, Whisnant JP: Risk factors for ischemic stroke: A prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1987; **22**: 319-327
- 3) Kalman JM, Tonkin AM: Atrial fibrillation: Epidemiology and the risk and prevention of stroke. *PACE* 1992; **15**: 1332-1346
- 4) Atrial fibrillation investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1449-1457
- 5) Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study. *JAMA* 1985; **254**: 3449-3453
- 6) 沢山俊民, 寒川昌信, 長谷川浩一, 川井信義, 前田如矢, 広木忠行, 荒川規矩男, 井上 清, 本間請子, 酒井 章, 村松 準, 和田 勝, 水谷孝昭: 最近の僧帽弁狭窄 500 例における加齢, 心房細動, 塞栓の関係について. *日内会誌* 1983; **72**: 410-415
- 7) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; **I**: 175-179
- 8) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators: Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation* 1991; **84**: 527-539
- 9) 中島一夫, 一ノ瀬正彦, 高田進一: 心房細動患者の虚血性脳血管障害に関する研究. *日老医会誌* 1995; **32**: 497-502
- 10) 是恒之博: COOPAT(Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial)study. *Ther Res* 1996; **17**: 4429-4433
- 11) 斎藤伸介, 相良耕一, 野田宇一, 飯沼宏之, 傅 隆泰, 渡辺 熙, 加藤和三: 心房細動症例の脳塞栓症発症率についての検討. *心電図* 1996; **16**: 558(abstr)
- 12) Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M: The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: Effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991; **31**: 126-130
- 13) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1505-1511
- 14) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study coinvestigators: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation(CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 349-355
- 15) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation investigators. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1406-1412
- 16) Shimomura K, Ohe T, Uehara S, Matsuhisa M, Kamakura S, Sato I: Significance of atrial fibrillation as a precursor of embolism. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 1405-1407
- 17) 矢坂正弘, 宮武邦夫, 三谷真由美, 別府慎太郎, 永田正毅, 山口武典, 尾前照雄: 僧帽弁狭窄症例における塞栓症発症の予知: 断層心エコー図検査と凝血学的検査による検討. *日内会誌* 1989; **78**: 1736-1741
- 18) Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K: Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 107-112
- 19) Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV: Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 279-281
- 20) Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, Simmons TW, Wilkoff BL, Castle LW, Trohman RG: Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome: Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 1993; **88**: 1045-1053
- 21) Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S: Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol* 1986; **19**: 158-161
- 22) Naito S, Imataka K, Seko Y, Fujii J: The predictive factors for cerebral infarction in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *J Cardiol* 1990; **20**: 385-391(in Jpn with Eng abstr)
- 23) 寺井 敏, 脇 理一郎, 山口武典, 能谷芳夫: 特定の基礎疾患をもたない心房細動における脳塞栓症因子: 臨床ならびに病態生理学的検討. *脳卒中* 1985; **7**: 330-335
- 24) Cairns JA, Connolly SJ: Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; **84**: 469-481
- 25) Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG: Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: Evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996; **131**: 724-730
- 26) Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GDO, Beevers DG: Fibrin D-dimer and β -thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation: Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; **94**: 425-431
- 27) Uno M, Tsuji H, Sawada S, Toyoda T, Nakagawa M: Fibrinopeptide A (FPA) levels in atrial fibrillation and the effects of heparin administration. *Jpn Circ J* 1988; **52**: 9-12
- 28) Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N: Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 377-380

- 29) Yamamoto K, Ikeda U, Fukazawa H, Shimada K: Effects of aspirin on status of thrombin generation in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 528-530
- 30) Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K: Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 106-112
- 31) 神田明美, 濱本 真, 長尾毅彦, 市堰 肇, 宮崎徳蔵, 賀来 俊, 赫 彰郎: 高齢者心房細動患者における凝血学的分子マーカーの検討. *日老医学会誌* 1993; **30**: 382-386
- 32) Britton M, Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 1985; **16**: 182-188
- 33) Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P: Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980; **11**: 35-38
- 34) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; **343**: 687-691