

## 非弁膜症性心房細動の血栓塞栓発症予測における凝固系分子マーカーの有用性: 5年間の前向き研究

## Predictive Value of Coagulative Molecular Markers for Thromboembolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Prospective Five-Year Follow-Up Study

遠田 賢治  
岩出 和徳\*<sup>1</sup>  
青崎 正彦\*<sup>1</sup>  
内田 達郎\*<sup>2</sup>  
笠 貫 宏

Kenji ENTA, MD  
Kazunori IWANE, MD\*<sup>1</sup>  
Masahiko AOSAKI, MD, FJCC\*<sup>1</sup>  
Tatsuro UCHIDA, MD\*<sup>2</sup>  
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** Nonvalvular atrial fibrillation is a known risk factor for thromboembolism. This study investigated the use of coagulation markers to predict thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation patients.

**Methods.** One hundred thirty nonvalvular atrial fibrillation patients (104 males, 26 females, mean age  $63.7 \pm 10.7$  years) treated at the Sendai Cardiovascular Center from April 1996 to August 1997 were enrolled in this study. Coagulation markers such as prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin complex and D-dimer were measured, and the patients were followed up prospectively to October 2001.

**Results.** One hundred and twenty-six patients (100 males, 26 females, chase rate 96.9%) were included in this investigation based on the medical chart and telephone interview. During five-year follow-up, 16 patients had thromboembolism accidents (3.25%/year) and two were suspected to die of thromboembolism. Three patients died of malignant disease, four of heart disease, and five of other diseases. Eight (25.8%) of the 31 patients with high levels of thrombin-antithrombin complex and (33.3%) of 18 patients with high levels of D-dimer suffered thromboembolism accidents. High thrombin-antithrombin complex and D-dimer were statistically positive predictive markers for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Coagulation markers such as thrombin-antithrombin complex and D-dimer can predict thromboembolism accidents in nonvalvular atrial fibrillation patients.

J Cardiol 2004 Dec; 44(6): 223-232

### Key Words

■Atrial fibrillation (nonvalvular) ■Thromboembolism (coagulative molecular marker)  
■Anticoagulants (antithrombotic therapy) ■Follow-up studies

### はじめに

非弁膜症性心房細動は、日常診療において最もよく

みられる不整脈の一つで、高齢化とともに急速に罹患率が増加する<sup>1-3)</sup>。非弁膜症性心房細動では、血栓塞栓症発症率が高く<sup>4-6)</sup>、その結果、quality of lifeは低下

東京女子医科大学附属心臓病センター 循環器内科: 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1; \*<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構横浜医療センター 循環器科, 横浜; \*<sup>2</sup>仙台循環器病センター 内科, 仙台

Department of Cardiology, Heart Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo; \*<sup>1</sup>Department of Cardiology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama; \*<sup>2</sup>Department of Cardiology, Sendai Cardiovascular Center, Sendai

**Address for correspondence:** ENTA K, MD, Department of Cardiology, Heart Center, Tokyo Women's Medical University, Kawada-cho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666; E-mail: qa3k-ent@asahi-net.or.jp

Manuscript received June 17, 2004; revised October 7, 2004; accepted November 4, 2004

し、死亡に至ることも少なくない。

血栓塞栓症に対する予防には、ワルファリンによる抗凝固療法が有効であるというエビデンスが得られているが<sup>7-10)</sup>、高齢者においては、頭蓋内出血を主とした出血の合併頻度が高くなるため、全例にワルファリン療法を行うことは臨床的に困難と考えられる。また、採血によるコントロールの煩雑さなどもあって、最近の我が国での報告でも非弁膜症性心房細動に対するワルファリンの使用頻度は56%程度であり<sup>11)</sup>、使用状況としては十分とはいえない。低用量ワルファリン療法の有効性には一定の見解は得られていない<sup>12-14)</sup>。現在推奨されている方法は、大規模臨床試験に基づき<sup>15-20)</sup>、臨床的に血栓塞栓症を高率に合併すると考えられている患者群(75歳以上の女性、血栓塞栓症の既往、心エコー図上で左心内径短縮率が0.24以下、高血圧の既往、心不全の既往のある患者)に対しワルファリンの投与を行うというものである。American Heart Association(AHA)のガイドライン<sup>21)</sup>も同様に、臨床的ハイリスクの患者に対して抗凝固療法が推奨されている。しかし、臨床的ハイリスクの患者すべてが血栓塞栓症を起こすわけではない。経食道心エコー図検査による塞栓症のリスクの評価<sup>22-29)</sup>は侵襲的検査であり、すべての患者に対して行うことは困難である。そのため、臨床的所見のほかに抗凝固療法が必要と考えられる患者の選別に有効で、簡便な指標が不可欠であろう。

血栓塞栓症を発症する非弁膜症性心房細動は、左心房内にすでに血液のうっ滞があり、そのため血液凝固系が亢進し、塞栓子である血栓が生成されるものと考えられる。実際に、血栓塞栓症発症直後に凝固系分子マーカーの測定を行った報告では、凝固系分子マーカーの高値が認められている<sup>30-32)</sup>。そこで、非弁膜症性心房細動の中でも血栓塞栓症のリスクが高い例では、血栓塞栓症発症前にも凝固系が亢進しているのではないかと予測した。今回我々は、定期的に来院通院中の非弁膜症性心房細動に対し、採血検査により凝固系分子マーカーを測定し、5年間の前向き研究により追跡調査を行い、血栓塞栓症の発症に対する凝固系分子マーカーの予測因子としての意義と有用性について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

1996年4月-1997年8月の1年5ヵ月間に仙台循環器病センター外来通院中で、当研究に対する同意が得られた非弁膜症性心房細動130例(男性104例、女性26例、平均年齢63.7±10.7歳)である。

### 2. 方法

凝固系分子マーカーとして、prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2), thrombin-antithrombin complex(TAT), D-dimerを測定した。F1 + 2はELISA法により測定し、1.4 nmol/l以下を正常値、TATはエンザイムイムノアッセイ法により測定し、3.0 ng/ml以下を正常値、D-dimerはELISA法により測定し、150 ng/ml以下を正常値とした。いずれも早朝空腹時に20Gの注射針で前腕皮静脈より駆血帯を用いずに、あるいは最小限の駆血により採血を行った。それぞれのマーカーの正常値以上を高値群とした。

臨床的危険因子は大規模臨床研究のSPAF study<sup>16)</sup>に基づき、血栓塞栓症の既往のある例、心不全の既往のある例、高血圧例、75歳以上の女性、経胸壁心エコー図検査により短縮率が0.24以下の項目を認める例とした。

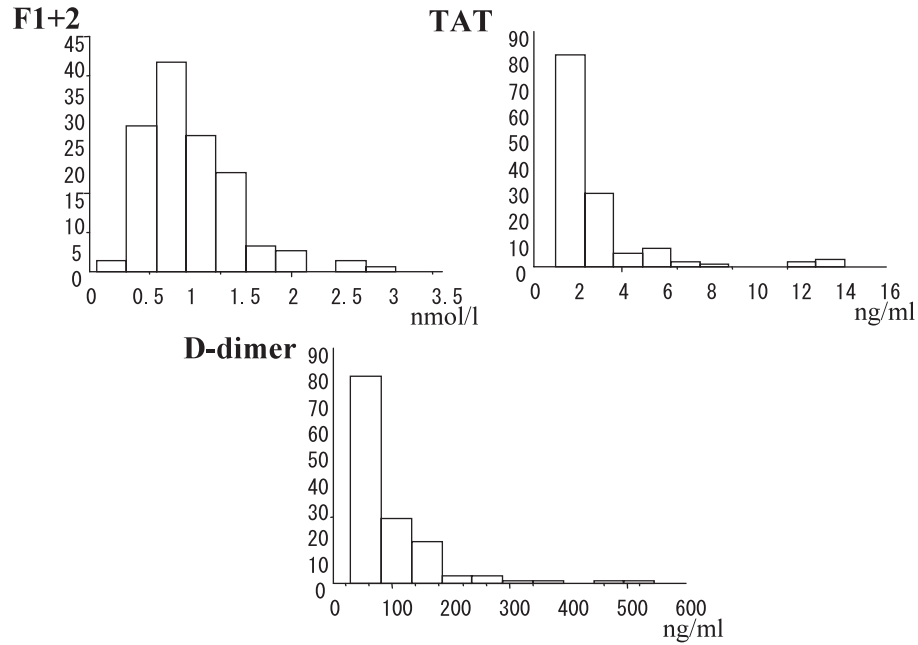
2001年9月までの約5年間の経過を、カルテ調査あるいは電話による追跡調査を行い、血栓塞栓症の予測因子としての臨床的危険因子の評価および凝固系分子マーカーの有用性について検討した。

血栓塞栓症の診断は、麻痺の出現などの臨床症状と末梢動脈の塞栓が確認されたものとした。

統計処理は、各マーカー測定値の分布に正規性が認められなかったため(Fig. 1), Mann-WhitneyのU検定により各群間の比較を行った。予後調査については、血栓塞栓症の発症をエンドポイントとし、比例ハザードモデルによる信頼水準95%( $p < 0.05$ )による解析とKaplan-Meier法による解析を行った。

## 結 果

基礎心疾患は、陳旧性心筋梗塞が8例、狭心症が8例、拡張型心筋症が9例、肥大型心筋症が8例、高血圧性心疾患が4例、不整脈疾患が3例、その他が3例で、基礎心疾患のないものは87例(68%)であった。



**Fig. 1 Histograms of the coagulation factors**

No molecular marker showed normal distribution. Reference values: F1 + 2 under 1.4nmol/l, TAT under 3.0 ng/ml, D-dimer under 150 ng/ml.

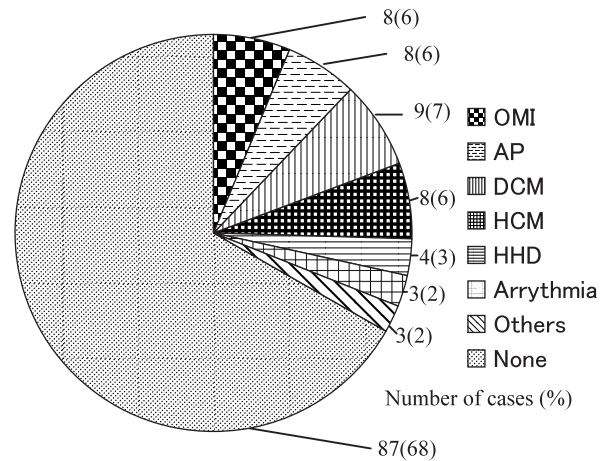
F1 + 2 = prothrombin fragment 1 + 2; TAT = thrombin-antithrombin complex.

( Fig. 2 ). 対象全例に、経胸壁心エコー検査を行い、左心房内に血栓は認められなかった。

患者背景を Table 1 に示す。血栓塞栓症の既往のあるものが11例、心不全の既往のあるものが26例、高血圧症が47例、75歳以上の女性が9例、経胸壁心エコー図上で心機能低下症例が11例であった。臨床的にハイリスクと考えられる症例は75例であった。

投薬内容は、抗血小板薬が75例(アスピリン65例、チクロピジン10例)、ワルファリンが3例、抗血小板薬とワルファリン併用例が1例、無投与例が53例であった。

対象者130例中、2001年9月まで、カルテあるいは電話調査により追跡可能だった例は126例であった(追跡率96.9%)。平均追跡期間は4.4 ± 1.1年であった。追跡可能症例のうち、追跡期間中に血栓塞栓症発症例は16例であった(脳梗塞13例、末梢血管塞栓症3例)。死亡は14例(悪性腫瘍3例、心疾患4例、脳塞栓疑い2例、その他5例)であった。臨床的に脳塞栓の疑いで死亡した2例を含め、血栓塞栓症発症は18例であった。血栓塞栓症の発症は3.25%/患者・年であった。



**Fig. 2 Patients with previous heart disease**

68% of patients had no other heart disease.

OMI = old myocardial infarction; AP = angina pectoris; DCM = dilated cardiomyopathy; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HHD = hypertensive heart disease.

### 1. 臨床的危険因子と凝固系分子マーカー

臨床的危険因子の有無によって患者をハイリスク群とローリスク群の2群に分類したところ、F1 + 2高値の21例中17例が、TAT高値の31例中21例が、D-

**Table 1 Patient characteristics**

Age( yr, mean $\pm$ SD ) □	63.7 $\pm$ 10.7□
Sex( male/female ) □	104/26□
High risk group□	75□
CHF□	26□
HT□	47□
Female $\geq$ 75 years□	9□
LV dysfunction□	11□
History of TE□	11□
Antithrombotic therapy□	77□
Antiplatelet drug□	75□
Warfarin□	3□
Combined use	1

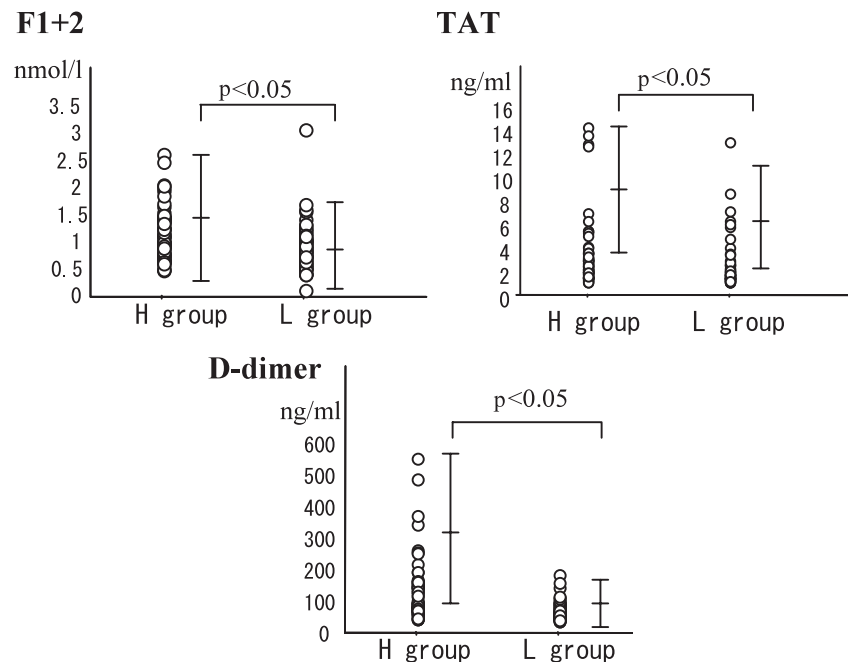
The age was at the time of registration of research. " CHF " indicates a history of heart failure, " HT " hypertension, " LV dysfunction " fractional shortening of 0.24 or less on echocardiography, and " history of TE " a history of thromboembolism. " Antiplatelet drug " is aspirin or ticlopidine therapy. Combined antiplatelet drug and warfarin was given in only one patient.□

CHF = congestive heart failure ; HT = hypertension ; LV = left ventricular ; TE = thromboembolism.

dimer 高値の 18 例中 16 例がハイリスク群であった。すべての凝固系分子マーカーが有意に ( $p < 0.05$ ) ハイリスク群で高値であった ( Fig. 3 ) .

予後追跡調査の結果では、ハイリスク群の 75 例中 14 例に、ローリスク群の 55 例中 4 例に血栓塞栓症を認め、ハイリスク群のハザード比は年齢、性別により補正後も 2.045 ( 0.615 - 6.516 ) ( $p = 0.11$ ) であった ( Table 2 ) . 統計学的有意差は認められなかったが、ハイリスク群のほうが血栓塞栓症を起こしやすいという傾向が認められた。Kaplan-Meier 法での解析でも同様の結果であった ( Fig. 4 ) . ローリスク群で血栓塞栓症を発症したのは 55 例中 4 例にすぎないが、そのうちの 3 例は TAT 高値であった。

ハイリスク群中の各項目での結果は、血栓塞栓症の発症は、血栓塞栓症の既往のあるものが 11 例中 2 例で、年齢、性別で補正後もハザード比 1.661 ( 0.376 - 7.342 ) ( $p = 0.50$ ) , 心不全の既往のあるものは 26 例中 4 例で、ハザード比 0.577 ( 0.131 - 2.538 ) ( $p = 0.47$ ) , 高

**Fig. 3 Relationships between clinical risk factors and coagulation molecular markers**

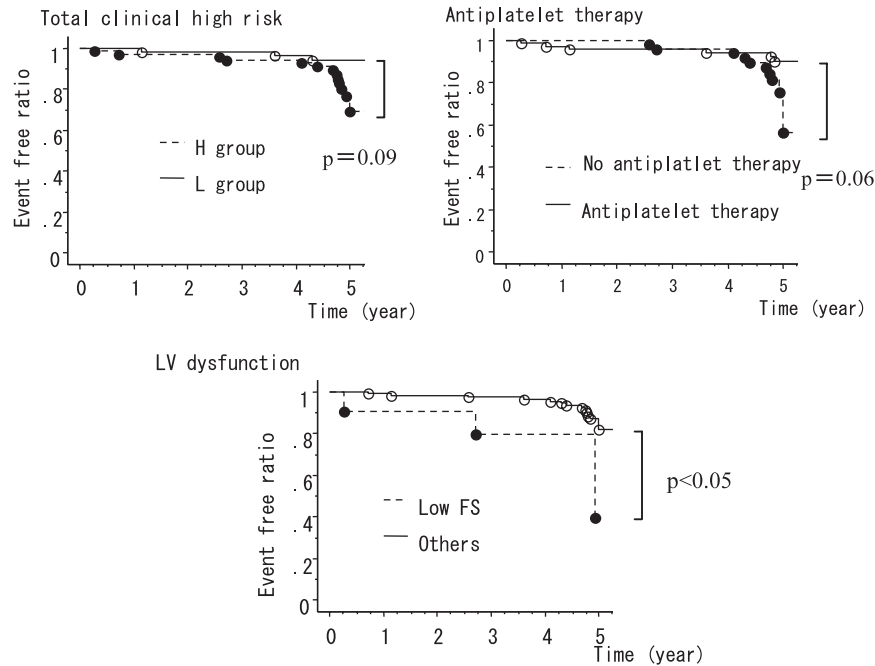
Coagulation marker levels were higher ( $p < 0.05$ ) in the H group than in the L group for F1 + 2, TAT and D-dimer.

H = high risk ; L = low risk. Other abbreviations as in Fig. 1.

**Table 2 Hazard ratios in the clinical high risk group and high coagulation molecular marker group**

	Hazard ratio( 95%CI )	p value
Clinical high risk factor group		
Total clinical high risk group	2.045( 0.615 - 6.516 )	0.11
CHF	0.577( 0.131 - 2.538 )	0.47
HT	0.684( 0.237 - 1.969 )	0.53
Female ≥ 75 years	1.601( 0.397 - 6.446 )	0.48
LV dysfunction	4.619( 1.286 - 16.594 )	<0.05
History of TE	1.661( 0.376 - 7.342 )	0.50
No antiplatelet therapy	2.571( 0.924 - 7.156 )	0.06
Coagulation molecular marker group		
High F1 + 2 group	0.985( 0.203 - 4.787 )	0.79
High TAT group	2.724( 1.012 - 7.427 )	<0.05
High D-dimer group	5.957( 1.821 - 19.493 )	<0.05

Although the risk of thromboembolism increased 2.045 times compared with the clinical risk factors, there was no statistically significant difference. The risk of thrombosis significantly increased in the TAT high group( 2.742 times ) and D-dimer high group( 5.957 times ) Although the risk of thrombosis increased 2.571 times compared with the antiplatelet therapy, there was no statistically significant difference. CI = confidence interval ; FS = fractional shortening. Other abbreviations as in Figs. 1, 2, Table 1.

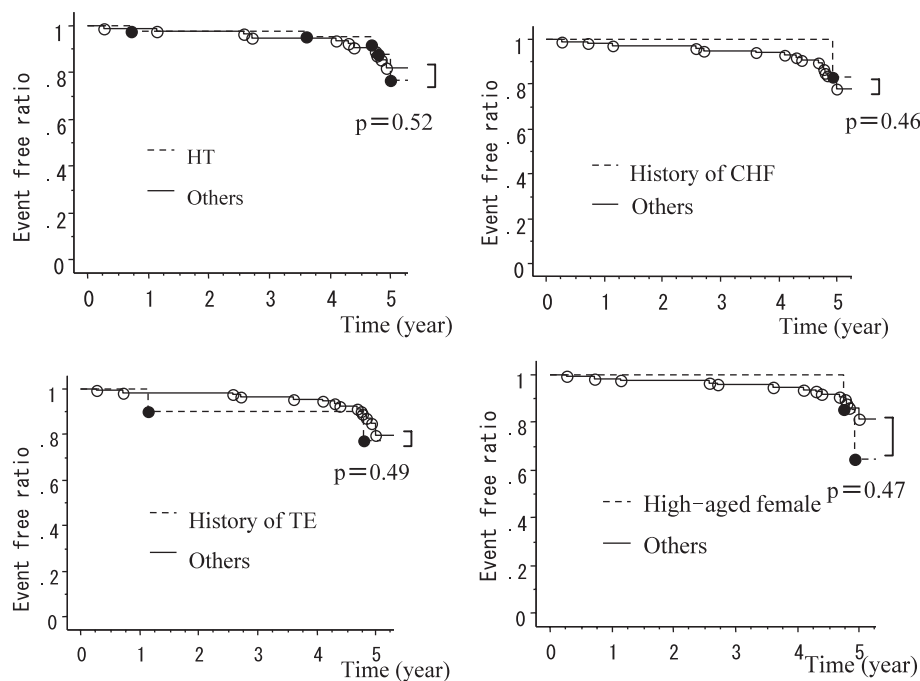


**Fig. 4 Kaplan-Meier analysis of the clinical risk factors**

No statistically significant difference was found despite the use of antiplatelet therapy. Left ventricular dysfunction was significantly associated with higher number of events(  $p < 0.05$  ) Abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 3.

血圧症は47例中9例で、ハザード比0.684( 0.237 - 1.969 )(  $p = 0.53$  ), 75歳以上の女性は9例中2例で、ハザード比1.601( 0.397 - 6.446 )(  $p = 0.48$  ), 経胸壁心エコー図上で心機能低下症例は11例中4例で、ハ

ザード比4.619( 1.286 - 16.594 )(  $p < 0.05$  )であった。ハイリスク群の各項目では心機能低下症例のみが有意に血栓塞栓症発症リスクの高いことが示された。Kaplan-Meier法での解析でも同様の結果であった



**Fig. 5 Kaplan-Meier analysis of each risk factor**

No statistically significant difference was found for hypertension, history of congestive heart failure, history of thromboembolism, and high age female. Abbreviations as in Table 1.

( Figs. 4 , 5 ).

### 2. 各凝固系分子マーカーと血栓塞栓症発症との関係

各凝固系分子マーカーに関しては、F1 + 2 高値群 21 例中 2 例、TAT 高値群 31 例中 8 例、D-dimer 高値群 18 例中 6 例が血栓塞栓症を発症した。

統計解析上、F1 + 2 高値群のハザード比は、年齢、性別の補正後も 0.985 ( 0.203 - 4.787 ) (  $p = 0.79$  ) と、統計学的有意差は認められなかった。TAT 高値群では年齢、性別で補正しても 2.74 ( 1.012 - 7.427 ) (  $p < 0.05$  ) であり、統計学的に有意差が認められた。D-dimer 高値群でも年齢、性別での補正でも 5.957 ( 1.821 - 19.493 ) (  $p < 0.05$  ) であり、統計学的に有意差が認められた。よって、TAT、D-dimer 高値であれば血栓塞栓症の危険が高まることが示された ( Table 2 )。Kaplan-Meier 法での解析でも同様の結果であった ( Fig. 6 )。

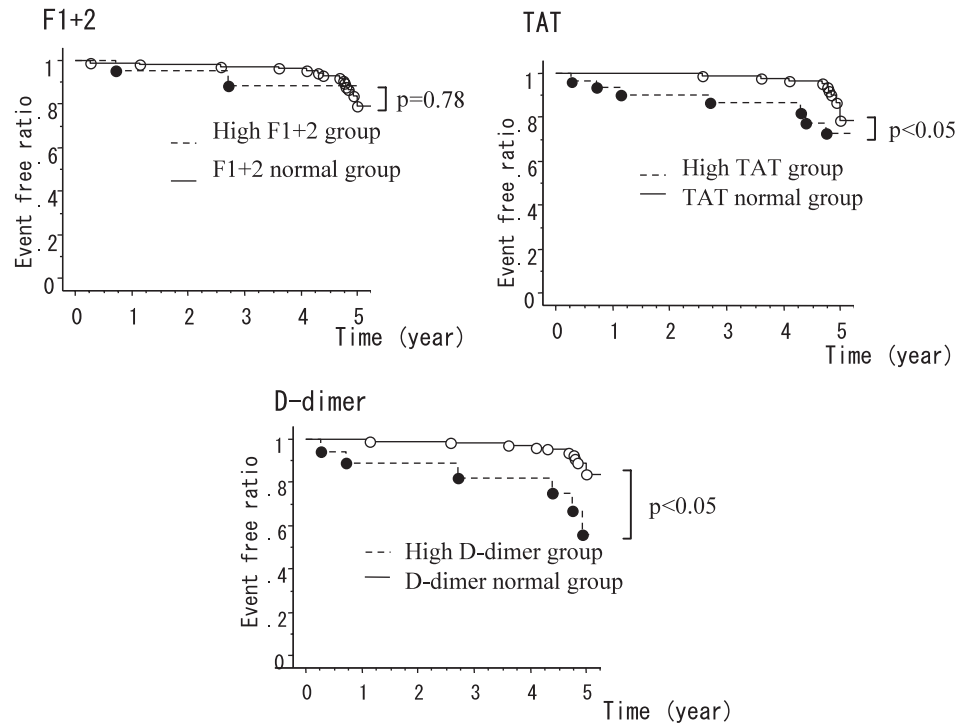
### 3. 抗血栓薬

抗血小板薬は 76 例が内服していたが、そのうちの 8 例に塞栓症が発症した。アスピリン 65 例中 7 例、チ

クロピジン 10 例中 1 例であり、薬剤間での差は認められなかった。予後追跡調査結果では抗血小板薬内服なし群では、年齢、性別で補正後もハザード比 2.571 ( 0.924 - 7.156 ) (  $p = 0.06$  ) と、統計学的有意差は認められなかったものの、抗血小板療法を行っているほうが塞栓症を起こしにくい傾向にあった。Kaplan-Meier 法での解析でも同様の結果であった ( Fig. 4 )。ワルファリンに関しては対象者が少ないため、統計解析は行われなかった。

## 考 察

非弁膜症性心房細動では、血栓塞栓症の危険が高くなるといわれている<sup>4,6)</sup>。心房細動では心房が正常な収縮を失うことによって、左心房内、とくに左心耳で血液のうっ滞が生じ、凝固系の亢進が起こり、血栓が形成され塞栓症を起こすものと考えられている。実際に、経食道心エコー図検査により、非弁膜症性心房細動の左心耳内の血流が低下していることや、モヤモヤエコーが認められること、左心耳内に血栓が認められることは臨床的に確認されている<sup>22,29)</sup>。血栓塞栓症の予防として、ワルファリン療法が有効であるという大



**Fig. 6 Kaplan-Meier analysis of the coagulation molecular markers**

No statistically significant difference was found for F1 + 2. The high TAT group and high D-dimer group experienced significant numbers of events ( $p < 0.05$ )

Abbreviations as in Fig. 1.

規模臨床試験の成績があるが<sup>7-10</sup>), これらの血栓形成の機序を考慮すれば, 理論的にも合致すると考えられる。現在, 非弁膜症性心房細動におけるワルファリン療法の適応については, 大規模臨床試験での臨床的所見によってのみ検討されている<sup>21</sup>)。今回の研究では, 左心房内の凝固亢進の状態が末梢血中のF1 + 2, TAT, D-dimerなどの凝固系分子マーカーに反映されるならば, 非弁膜症性心房細動における血栓塞栓症の予測因子になりうるのではないかと考えた。

実際に, 非弁膜症性心房細動に対して, 凝固系分子マーカーの測定を行ったところ, 高値を示す症例が認められた。しかも, 高値を示す症例は, 臨床的血栓塞栓症のハイリスク因子を持つ例に統計的有意差をもって多かった。この結果は従来の報告と同様であった<sup>33-35</sup>)。

そこで, 凝固系分子マーカーの高値が血栓塞栓症の予測因子となりうるか, 5年間の前向きな予後調査を行ったところ, 凝固系分子マーカーのうち, TAT高値では2.742倍, D-dimer高値では5.957倍も血栓塞栓症の危険が高くなることが示され, 統計学的にも有

意差を認めた。これらは, TAT, D-dimer高値症例では凝固系亢進状態となっており, 塞栓子である血栓が形成されやすい状態であることを示しているものである。特記すべきこととして, 臨床的危険因子を有さない55例のうち血栓塞栓症を発症したのは4例であったが, そのうちの3例にTAT高値を認めていた。これは, 凝固系分子マーカーが血栓塞栓症の重要な予測因子であることを示すものと考えられた。臨床的危険因子を有さなくても, 凝固系分子マーカー高値症例は抗凝固療法の適応と考えるのが望ましいと思われた。非弁膜症性心房細動に対して, これらの凝固系分子マーカーの測定を行い, 抗凝固療法の適応を考えることは患者の選別に有用であろう。

臨床的危険因子との関係では, ハイリスク群とローリスク群間では統計的有意差はなかったが, ハイリスク群のほうが血栓塞栓症を発症しやすい傾向があった。有意差がないのは, 今回の研究の対象症例数が少なかったためと考えた。個々の項目での評価では, 心機能低下症例のみが統計的有意差をもって4.619倍も血栓塞栓症の発症が多くなっていた。心機能低下症例

ではより左心房内の血液のうっ滞が認められやすくなり、凝固亢進状態になりやすくなるためであろう。今回の研究ではその他の危険因子では統計的有意差がなかったが、高血圧患者ではしっかりと血圧がコントロールされているためではないかと考えた。また、ワルファリン投与例がすべて塞栓症の既往のある患者であったため、塞栓症の既往では有意差がみられなかったと思われる。75歳以上の女性群では塞栓症の発症に有意差が認められなかったが、高齢者ほどワルファリンによる出血などの合併症が生じやすいことが知られている。凝固分子マーカーの測定によるワルファリン投与の適応の選別には高齢者に対してより有効である可能性があり、今後の検討課題と考えられた。

薬の有効性については、今回の対象症例では、ワルファリン内服者が少なかったため、統計的評価が困難であった。抗血小板薬については、統計的有意差は認められなかったが、血栓塞栓症を減少させる傾向にあった。しかし、今回の研究では、心臓由来の血栓塞栓症と脳動脈硬化による脳梗塞との鑑別が明らかにされていない。抗血小板薬は脳梗塞に有効であるという報告がある<sup>36)</sup>ので、抗血小板薬が血栓形成とそれによる塞栓症を予防したのではなく、脳動脈硬化症を予防していたために、脳血管障害に対して有効性がある結果になったと思われる。

これらの凝固系分子マーカーが、凝固亢進の状態を現しているのならば、抗凝固療法の有効性の指標になりうる可能性も予測される。これらのマーカーの測定により、それぞれの患者に対する凝固亢進度を評価することによって、低用量のワルファリンでもよいのか、それとも十分に量を投与しなければならないのかなどの治療方針の判定に使用できるかなどの検討も今後必要かと考えた。

## 研究の限界

今回は、一度の採血結果に基づいて凝固系分子マーカーの評価を行ったが、同一個体でも条件によって、経時的に凝固能が変動する可能性がある。今回の研究は、ある一時点のみの評価であるため、経時的な凝固系分子マーカーの評価も必要であったと考えられた。

また、血栓塞栓症の診断も、心原性の血栓塞栓か、脳動脈硬化性の脳梗塞か、鑑別困難な場合もあり、今回の脳塞栓症も脳動脈硬化性による可能性も除外できないと考えられる。

## 結 論

1) 非弁膜症性心房細動の臨床的ハイリスク群は、統計学的有意差をもって凝固系分子マーカーが高値であった。

2) 凝固系分子マーカーのうち、TAT, D-dimer高値症例は血栓塞栓症の発症の危険が統計学的有意に高値となった。TAT, D-dimer高値の症例に対しては、積極的な抗凝固療法の適応であると考えられた。

3) 臨床的危険因子の認めない症例に対しても、これらの凝固系分子マーカー、とくにTAT, D-dimerが高値であれば、抗凝固療法を検討することが望ましいと考えられた。

4) 非弁膜症性心房細動例での凝固系分子マーカーの測定は抗凝固療法の適応を検討するうえで有用であろう。今後、抗凝固療法の治療効果の判定としても利用できる可能性についても検討が必要であると考えられた。

## 謝 辞

庄田守男講師のご指導とご校閲に深謝します。

## 要 約

目 的: 凝固系分子マーカーが非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓発症の予測に有用であるかどうかを明らかにする。

方 法: 1996年4月 - 1997年8月の1年5ヵ月間に、凝固系分子マーカーを測定した非弁膜症性心房細動130例(男性104例, 女性26例, 平均年齢 $63.7 \pm 10.7$ 歳)。Prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2), thrombin-antithrombin complex (TAT), D-dimerの測定後、血栓塞栓症の発症をエンドポイントとし、カルテ調査および電話調査により、平均約5年間の追跡調査を行った。

結 果: 2001年9月まで追跡調査可能であったのは126例(男性100例, 女性26例, 追跡率96.9%)



であった。抗血小板薬は75例、ワルファリン3例、投薬なしは53例であった。5年間の経過により血栓塞栓症の発症は2例の死亡を含めて18例(3.25%/患者・年)、死亡は14例(悪性腫瘍3例、心臓疾患4例、脳梗塞2例、その他5例)に認められた。採血時点でF1 + 2高値であったのは21例で、そのうち2例(9.5%)に血栓塞栓症を認めた。TAT高値であったのが31例で、8例(25.8%)に血栓塞栓症を認めた。D-dimer高値であったのは18例で、6例(33.3%)が血栓塞栓症を発症した。TATおよびD-dimer高値症例では統計的有意差をもって血栓症の発症率が高値であった。臨床的危険因子を持たない51例中で血栓塞栓症を発症したのは4例(7.8%)であったが、そのうちの3例はTAT高値であった。

結 論: TAT, D-dimerは非弁膜症性心房細動の血栓塞栓症の予測に有用であることが示唆された。

*J Cardiol 2004 Dec; 44(6): 223 - 232*

## 文 献

- 1) Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH: Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965; **31**: 888 - 898
- 2) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects( the Cardiovascular Health Study ). *Am J Cardiol* 1994; **74**: 236 - 241
- 3) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study: The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; **99**: 3028 - 3035
- 4) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G: Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; : 526 - 529
- 5) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**: 983 - 988
- 6) Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G: Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; **18**: 1098 - 1100
- 7) 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
- 8) Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and thromboembolism: A decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 688 - 695
- 9) Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, Masco E: Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: Frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; **10**: 39 - 43
- 10) Moulton AW, Singer DE, Haas JS: Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: A case-control study. *Am J Med* 1991; **91**: 156 - 161
- 11) Inoue H, Nozawa T, Okamura K, Iwasa A, Lee JD, Shimizu A, Hayano M, Yano K: Attitudes of Japanese cardiologists toward anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation and reasons for its underuse. *Circ J* 2004; **68**: 417 - 421
- 12) Ruth McBride, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation randomized clinical trial. *Lancet* 1996; **348**: 633 - 638
- 13) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornic 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
- 14) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1505 - 1511
- 15) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 1561 - 1564
- 16) Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation( SPAF ) Investigators: Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: Analysis of 2012 participants in the SPAF - clinical trials. *Stroke* 1999; **30**: 1223 - 1229
- 17) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Defibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995; **5**: 147 - 157
- 18) 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* 1989; : 175 - 179
- 19) The SPAF Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *JAMA* 1998; **279**: 1273 - 1277
- 20) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;

- 131: 492 - 501
- 21) ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conference Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; **104**: 2118 - 2150
  - 22) Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, Schroder E, Siglow V, Bleifeld W: Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 163 - 166
  - 23) Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG: Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 599 - 607
  - 24) Pop GA, Meeder HJ, Roelandt JR, van Oudenaarden W, Bulens C, Verweij W, Gijsbers C, van Domburg R, Koudstaal PJ: Transthoracic echo/Doppler in the identification of patients with chronic non-valvular atrial fibrillation at risk for thromboembolic events. *Eur Heart J* 1994; **15**: 1545 - 1551
  - 25) Li YH, Lai LP, Shyu KG, Hwang JJ, Kuan P, Lien WP: Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1994; **105**: 748 - 752
  - 26) Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL: Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF- ] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 1080 - 1087
  - 27) Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, Strauss R, Hess D, Pennock GD, Rothbart RM, Halperin JL: Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: . Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF- ] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 1088 - 1096
  - 28) Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR: Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 66 - 72
  - 29) Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB: Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1867 - 1877
  - 30) Topcuoglu MA, Haydari D, Ozturk S, Ozcebe OI, Saribas O: Plasma levels of coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke patients with lone atrial fibrillation. *Neurol Sci* 2000; **21**: 235 - 240
  - 31) Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM: Nonvalvular atrial fibrillation: Evidence for a prothrombotic state. *Can Med Assoc J* 1997; **157**: 673 - 681
  - 32) Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM: Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can Med Assoc J* 1997; **157**: 685 - 689
  - 33) 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
  - 34) Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, Beevers D: Fibrin D-dimer and -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
  - 35) 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
  - 36) Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993; **43**: 32 - 36