

## Committee Report

アスピリンを投与された心房細動例の血栓塞栓症の危険因子：多施設共同後ろ向き調査

**Risk Factors for Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation During Treatment With Aspirin: A Multicenter, Cooperative Retrospective Study**

不整脈薬物療法研究会

Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy

### Abstract

Warfarin is effective in preventing thromboembolism in patients with atrial fibrillation, but aspirin is frequently used as an alternative treatment. A multicenter, retrospective study was undertaken to identify patients at risk for thromboembolism during treatment with aspirin.

The study group consisted of 470 patients (318 males, 152 females, mean age  $59.9 \pm 11.8$  years at initial examination) with atrial fibrillation who were treated with aspirin. Thirty-seven percent of patients had paroxysmal atrial fibrillation and 65% of patients received aspirin at a daily dose of 81 mg. Thromboembolism occurred in 31 patients (6.6%) during the follow-up period, resulting in cerebral infarction in 19 patients, transient ischemic attack in 7, and embolism of peripheral arteries in 5. Patients with thromboembolism had lower prevalence of New York Heart Association (NYHA) functional class I (52% vs 72%,  $p < 0.02$ ) and paroxysmal atrial fibrillation (23% vs 38%,  $p = 0.085$ ) compared with patients without thromboembolism. Multivariate analysis with the Cox proportional hazard model determined age ( $\geq 65$  years, relative risk 2.29,  $p = 0.032$ ) as an independent risk factor. NYHA functional class ( $\geq$  class II) tended to indicate an increased risk of thromboembolic events (relative risk 1.90,  $p = 0.076$ ).

These results suggest that aspirin has limited efficacy for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation who are old ( $\geq 65$  years) or have symptomatic heart failure.

J Cardiol 2000; 35(5): 373-379

### Key Words

■ Atrial fibrillation    ■ Aspirin    ■ Stroke    ■ Thromboembolism  
■ Risk factors

### はじめに

非リウマチ性心房細動例の血栓塞栓症(以下、塞栓症)の予防にはワルファリンが有効で、欧米の大規模試験をまとめた成績<sup>1)</sup>ではプラセボに比べて危険率は

68%低下した。一方、アスピリンの効果については一致した成績がみられないが<sup>2-4)</sup>、大規模試験のまとめ<sup>1)</sup>では危険率が36%低下した。アスピリンはワルファリンに比べると、出血の危険性が低いこと、煩雑な投与量の調節が不要なこと、併用薬剤に対する注意が少

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

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

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

Manuscript received August 19, 1999; revised November 25, 1999; accepted January 11, 2000

ないことなどの理由<sup>5)</sup>が関係していると思われるが、我々の調査<sup>6)</sup>では心房細動例の約26%に投与されていた。また我々の検討でもアスピリン(ワルファリン以外の他の予防薬の併用を含む)投与例では、予防薬無投与例に比べて塞栓症の危険率は36%低下した<sup>6)</sup>。

欧米の大規模試験の種々の層別解析の結果、アスピリン投与によって塞栓症発生の危険が低い例では必ずしもワルファリン投与が推奨されているわけではない<sup>7)</sup>。SPAF IIIの成績<sup>8)</sup>では、塞栓症の危険の低い非リウマチ性心房細動例にアスピリンを投与した場合、高齢者、高血圧の既往歴が独立した塞栓症の危険因子であった。すなわち、若年者、高血圧の既往歴のない場合にはアスピリン投与でよいとされた。

日常の診療において、主治医が塞栓症の危険が低いと経験的に判断した場合にはアスピリンが投与されることが多いが、実際にこのような集団でアスピリン投与中の塞栓症の危険因子が同定できれば、心房細動例の塞栓症予防の治療を考慮するうえで参考になる。そこで、我々が多施設共同で行った後ろ向き調査例<sup>6)</sup>の中からアスピリン投与例について、塞栓症の危険因子が抽出できるか否かを検討した。

## 対象と方法

本研究の概要はすでに報告した<sup>6,9)</sup>。簡単にまとめると、不整脈の診療を専門に行っている全国の22施設(377-378頁「研究参加施設および研究者」参照)で、1991年1月-1993年12月に診療を受けた心房細動の1,970例のうち、初診時に塞栓症の既往のない例は1,819例であった。これらの症例について平均4.6年間追跡した調査成績を基にした。このうち観察期間の終了時点でアスピリン(ワルファリン以外の他の予防薬の併用を含む)の投与を受けていた症例470例(25.8%)を対象とした。

調査項目は、心房細動の種類(発作性、慢性)、初診時年齢、性別、初診日、最終診察日、心疾患の有無・種類、New York Heart Association (NYHA)心機能分類、糖尿病の有無、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、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、Wolff-Parkinson-White (WPW)症候群を含めた<sup>6)</sup>。これらの心疾患がみられないものを基礎心疾患なしとした。胸部X線所見(心胸郭比)と心エコー

図所見(左房径、左室拡張末期径、左室内径短縮率)については、初診時に最も近い時点のものを調査した。

使用薬剤はジギタリス、利尿薬、抗不整脈薬、その他を調査した。これらの薬剤およびアスピリンは、最終観察時あるいは塞栓症発症の時点で服用されている例を調査した。この方法は治療意図(intention to treat)に沿った解析の逆であるが、既報<sup>6)</sup>のとおり塞栓症発生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発生とし、塞栓症の発生のない例では最終観察時点までを追跡期間とした。塞栓症には一過性虚血、可逆性虚血性神経障害、脳梗塞、末梢動脈の塞栓症を含めた。脳の虚血性障害の原因として塞栓症と血栓症は区別せず、単に塞栓症として集計した<sup>6,9)</sup>。

数値は平均±標準偏差で表し、頻度の群間比較は $\chi^2$ 検定、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Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。多変量解析に選択した変数は性別、初診時年齢、心房細動の種類、NYHA心機能分類、僧帽弁膜症、高血圧、虚血性心疾患、洞不全症候群、糖尿病、I群抗不整脈薬、ジギタリス、利尿薬である。 $p < 0.05$ を有意差の判定基準とした。

## 結 果

アスピリン(ワルファリン以外の予防薬の併用を含む)が投与されていた470例の内訳は、男性318例、女性152例で、初診時平均年齢は $59.9 \pm 11.8$ 歳(症例の64.7%が65歳未満)であった。心房細動は発作性が37.0%、アスピリン投与量は1日当たり81mg(小児用バッファリン<sup>®</sup>1錠)が全体の64.5%を占めた。ジギタリスは276例に、利尿薬は137例に投与されていた。追跡期間中に31例が塞栓症を発生したが、その内訳は一過性虚血7例、脳梗塞19例、末梢動脈の塞栓症5例であった。

塞栓症が合併した31例(6.6%、年間発生率1.4%)<sup>6)</sup>と非合併例439例の臨床背景をTable 1にまとめた。塞栓症合併例では非合併例に比べて、発作性心房細動の例の頻度が低い傾向を示し( $p = 0.085$ )、NYHA心機能分類のI度の頻度が低かった( $p < 0.02$ )が、その他の臨床背景には有意な差はみられなかった。基礎心

**Table 1 Clinical characteristics of patients with and without thromboembolism**

	Thromboembolism	
	-	+
Number of patients	439	31
Male (%)	67.7	67.7
Mean age (yr)	59.7±12	63.3±8.6
PAF (%)	38.0	22.6 <sup>†</sup>
No heart disease (%)	26.2	22.6
Hypertension (%)	31.4	41.9
Diabetes mellitus (%)	10.7	16.1
NYHA class I (%)	72.2	51.6 <sup>‡</sup>
Cardiothoracic ratio (%) <sup>§</sup>	53.1±7.6	54.9±5.2
LAD(mm) <sup>¶</sup>	41.2±9.9	43.0±7.8
Fractional shortening (%) <sup>¶</sup>	33.2±9.8	31.5±10.8

Continuous values are mean ± SD.

<sup>†</sup>  $p=0.085$ , <sup>‡</sup>  $p<0.02$ , <sup>§</sup> Data from 430 patients. <sup>¶</sup> Data from 328 patients.

PAF=paroxysmal atrial fibrillation; NYHA=New York Heart Association; LAD=left atrial dimension.

**Table 2 Incidence of thromboembolism and underlying diseases**

	Number of patients	Thromboembolism (%)
No heart disease	122	8(6.6)
Hypertension	138	13(9.4)
Mitral valve disease	93	6(6.5)
Ischemic heart disease	74	4(5.4)
Cardiomyopathies	48	3(6.3)
Sick sinus syndrome	39	2(5.1)
Diabetes mellitus	52	5(9.6)

疾患別の塞栓症の発生率は高血圧で若干高い傾向を示したが、他の疾患群に比べて有意な差にはならなかった (Table 2)。利尿薬の投与は塞栓症の合併例では35.5%、非合併例では28.7%であり、両群間に有意な差はなかった。NYHAの心機能別に塞栓症の発生率を比較してみると (Table 3)、I度ではII度以上の例に比べて有意に塞栓症の発生は少なかった。

出血性合併症として、消化管出血が4例 (初診時年齢53-80歳、平均67.8歳)にみられたが、頭蓋内出血はみられなかった。

多変量解析の結果をTable 4にまとめた。65歳以上の高齢者では65歳未満の例に比べて塞栓症発生の相

**Table 3 Cardiac function and thromboembolism**

NYHA class	Number of patients	Thromboembolism (%)
I	333	16(4.8) <sup>†</sup>
II	108	11(10.2)
III	26	4(15.4)
IV	3	0

<sup>†</sup>  $p<0.02$  vs II + III + IV.

Abbreviation as in Table 1.

**Table 4 Risk factors for thromboembolism in patients receiving aspirin (Cox proportional hazard model)**

	Relative risk (95% CI)	p value
Age (≥ 65 yr)	2.29 (1.08-4.88)	0.032
NYHA class ≥ II	1.90 (0.94-3.85)	0.076

CI=confidence interval. Other abbreviation as in Table 1.

対危険度は2.29と有意に高く ( $p=0.032$ )、NYHA II度以上の心不全例ではI度の例に比べて相対危険度は1.90と高い傾向 ( $p=0.076$ )を示した。

## 考 察

本研究の主要な知見は以下のようにまとめられる。心室細動例の約1/4にアスピリン (ワルファリン以外の他の予防薬の併用を含む)が投与されており、アスピリンとしては小児用バップアリン1 tablet/dayの投与が全体の約2/3を占めていた。心室細動にアスピリンが処方された場合、65歳以上の高齢者では65歳未満の例に比べて塞栓症の危険度は高く (2.29)、NYHA II度以上の心不全合併例では危険度は高くなる傾向 (1.90)を示した。塞栓症の危険因子のない非リウマチ性心室細動例に325 mg/dayのアスピリンを投与したSPAF III<sup>8)</sup>では心不全例は除外されており、高血圧の既往と年齢が独立した塞栓症の危険因子となった。今回の我々の調査では心不全例は除外しておらず、心不全の存在が塞栓症の危険を高める可能性が示唆された ( $p=0.076$ )。

### 1. 心房細動例の血小板機能と凝固能

心房細動例では凝固線溶系が亢進していることが多くの研究で明らかにされているが<sup>10-14)</sup>、血小板機能に関しては異なる成績が報告されている<sup>12,14-17)</sup>。高齢の心房細動例について検討した神田ら<sup>15)</sup>の成績では、血小板機能の亢進している群、凝固線溶系が亢進している群、両者が亢進している混合群、異常のない群の4群が認められた。したがって、心房細動といっても血小板機能、凝固線溶系にはさまざまな状態がみられ、けっして一様の変化が生じるわけではなく、非弁膜症性心房細動例の脳梗塞の25%前後は、塞栓症ではなく血栓症が原因で生じるといわれている<sup>18)</sup>。非リウマチ性心房細動例のうち左房内血栓を合併した例では非合併例に比べて、血小板機能、凝固機能、線溶機能のいずれも亢進しているという成績もある<sup>19)</sup>。動物実験ではイヌにおいて、心房細動発生後3時間で血小板の分泌顆粒内にある接着分子であるPセレクトインが血小板上に増加している<sup>20)</sup>。

しかし、凝血分子マーカーに対する薬剤の効果についてみると、慢性心房細動の51例を検討したLipら<sup>17)</sup>の成績では、Dダイマー、 $\beta$ トロポグロブリンのいずれも洞調律例に比べて高値であり、アスピリンはこれらの指標に影響しないが、ワルファリンはこれらの値を低下した。Yamamotoら<sup>12)</sup>も心房細動例でアスピリンは血小板機能を抑制したが、亢進した凝固系には影響を与えないことを示している。これらの成績は塞栓症予防に対するアスピリンの限界を示唆している。

### 2. 塞栓症予防薬としてのアスピリン

プラセボと比較した欧米の5つの大規模試験をまとめた成績<sup>1)</sup>では、非リウマチ性心房細動例の塞栓症の予防にはワルファリンによる抗凝固療法が有効(68%の発生率抑制)であった。プラセボが投与された症例についての多変量解析の結果、年齢(65歳以上)、高血圧の既往歴、脳梗塞(一過性虚血を含む)、糖尿病が独立した塞栓症の危険因子として抽出された。このような危険因子のない例では塞栓症の危険性は低く、ワルファリンとプラセボで塞栓症の発生率に差はなく、ワルファリンによる予防的治療は必要ないと考えられた<sup>1)</sup>。一方、アスピリンの有効性は劣り36%の抑制率<sup>1)</sup>であったが、これはAFASAK(平均年齢74歳、アスピリン75mg/day)<sup>3)</sup>とSPAF(平均年齢67歳、アスピリン

325mg/day)<sup>4)</sup>の成績に基づく。BAATAF<sup>21)</sup>はワルファリン投与群と対照群を比較した試験であるが、対照群にはアスピリンの服用例が含まれていた。そこでBAATAFの症例の中で実際にアスピリン(大多数は325mg/day)を服用していた例(70歳以上が全体の約45%)について検討したところ、予防的治療がされていなかった例に比べて塞栓症の発生率は低くなく、アスピリンの予防効果は否定された<sup>2)</sup>。二次予防試験であるEAFT<sup>22)</sup>ではアスピリンの効果はワルファリンに比べて劣っており、また塞栓症の危険因子を持った例を対象としたSPAF III<sup>23)</sup>でもアスピリン(325mg/day、ただし低用量のワルファリンを併用)の効果は、INR(international normalized ratio)を2-3に投与量を調節したワルファリンの効果に及ばなかった。アスピリンと低用量のワルファリンの併用の効果を検討したAFASAK-2<sup>24)</sup>でも、この併用療法の有効性は否定された。ただし、この試験<sup>24)</sup>ではアスピリン投与群(300mg/day)における心機能が良かったためか、塞栓症の発生率は低かった。以上の大規模試験の成績を基にして、欧米の治療指針では危険因子のない65歳未満の例がアスピリンの適応とされている<sup>7,25)</sup>。

我が国の成績では、アスピリンの効果については否定的な成績が多い。慢性の非弁膜症性心房細動407例(心房細動発生時の平均年齢69-72歳)を対象にした後ろ向き試験<sup>26)</sup>ではアスピリン(平均117mg/day)は塞栓症の予防に無効であった。少数例ではあるが高齢者を対象とした二次予防の検討<sup>27)</sup>では、ワルファリン投与群(19例、平均年齢68.9歳)に比べてアスピリン投与群(9例、平均年齢74.7歳)で脳梗塞の再発は有意に高かった(年間発生率4.4% vs 25.7%)。非弁膜症性心房細動722例を前向きに調査した成績<sup>28)</sup>でも、脳梗塞発生率は抗血小板薬投与群(4.4%/yr)と予防薬の投与のない群(4.5%/yr)の間で差はなかった。比較的年齢が若い症例を対象とした我々の後ろ向き調査の結果<sup>6)</sup>では、アスピリン投与群(470例、平均年齢59.9歳)では予防薬無投与群(801例、平均年齢58.4歳)に比べて塞栓症(一過性虚血発作などを含む)の発生率は36%低下した(1.4%/yr vs 2.2%/yr)。成績が一致しない理由として、対象となった症例の年齢、基礎疾患の有無・種類、心機能が関係している可能性がある。

しかしながら、実際の臨床の場ではそれぞれの主治医の判断により、あるいはワルファリン投与に禁忌な

どの問題があるとされる例にはアスピリン投与が多いと考えられる。実際、米国の最近の調査<sup>29,30)</sup>ではワルファリンの使用頻度は40%前後にとどまっております、我々の調査<sup>6)</sup>でもワルファリンの投与例は1,819例中の16.5%にすぎず、アスピリンが25.8%に投与されていた。対象を初診時年齢が65歳以上の例に限ると、ワルファリンは9.3%の例にしか投与されておらず、アスピリンは28.5%の例に投与されていた<sup>9)</sup>。したがって、アスピリンが投与された場合に、塞栓症の危険性が高い症例の特徴が明らかにされれば日常診療上参考になる。

塞栓症の危険因子を持った非弁膜症性心房細動でアスピリンが投与されていた例を対象にしたSPAF IIIの成績<sup>8)</sup>では、高齢者と高血圧の既往が塞栓症の危険因子であった。本研究でも高齢者においてはアスピリンは塞栓症の予防効果が乏しいことが明らかにされたが、現実問題としてこのような例ではワルファリンの投与されている割合が低いこと<sup>9)</sup>はすでに述べたとおりである。

### 3. 本研究の限界と問題点

この研究の基礎となった調査には、後ろ向きの調査であること、塞栓症の予防薬剤の選択が無作為ではないこと、またアスピリンの投与量は一定に定められていないこと、塞栓症についても一過性虚血発作を含め血栓症の可能性の高いものも区別せずに転帰に含めたことなどの方法上の問題があることはすでに論じた<sup>6,9)</sup>。また薬剤の効果を判定する際には、最初に割り当てられた薬剤が追跡期間中服用されていたものとみなす「治療意図」に沿った解析、あるいは実際に服用されていたものに限る解析が用いられる。しかし我々の調査では、既報<sup>6,9)</sup>のとおり、塞栓症発症時の実際の服薬内容を調査するため、また解析の煩雑さを避けるため、最終観察時点あるいは塞栓症発症時の投薬が追跡期間を通して継続されていたものとみなして解析した。

既報<sup>6)</sup>では、基礎心疾患を持たない例では塞栓症予防薬が投与されていなくても塞栓症の発生率(0.8%/yr)は、基礎心疾患合併例に比べると低かった。しかしアスピリン投与例を対象とした今回の解析では、基礎心疾患の有無で塞栓症の発生率に有意な差はみられなかった。この違いには年齢やその他の臨床背景の差が

関係している可能性があるが、既報<sup>6)</sup>の基礎心疾患がなく塞栓症予防薬の投与のない例の平均年齢は57.5歳であり、今回の解析対象となった基礎心疾患のない例の57.6歳と差はなかった。ただし、今回の解析では発作性心房細動例の頻度が47.5%と既報<sup>6)</sup>の基礎心疾患も予防薬の投与もない例の63.7%に比べると低いことが関係しているかもしれない。

SPAF III<sup>8)</sup>では心エコー図の指標も多変量解析の変数として採用されたが、塞栓症(一過性虚血発作を含む)の独立した危険因子とはならなかった。今回の我々の調査では心エコー図所見のあった例は328例と全体の70%にすぎず、今回の解析には心エコー図の所見は含めなかった。

以上のように本研究にはいくつかの限界があるが、アスピリンが投与された心房細動例の塞栓症の危険因子として高齢者が抽出され、NYHA分類Ⅱ度以上の心不全は塞栓症の危険を増す傾向が示された。すなわち、日常臨床の場では経験的にアスピリンが投与されることが多いが、高齢者や心不全例では大規模試験の結果<sup>1,4,21-23)</sup>が示すように、禁忌がない限りワルファリンによる抗凝固療法が推奨される。

### 謝 辞

本研究の解析にあたって天野博司氏に協力をいただいたことを感謝する。

### 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 顕

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

東邦大学大橋病院第三内科: 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

京都大学第三内科: 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

心房細動に合併する血栓塞栓症の予防にワルファリンが有効であることが示されているが、アスピリンが使用されることも多い。アスピリンが投与された心房細動例での塞栓症の危険因子を同定するため、多施設共同調査を行った。

アスピリンが投与されていた470例の心房細動例(男性318例, 女性152例, 初診時平均年齢 $59.9 \pm 11.8$ 歳, 発作性心房細動が37%)を対象に後ろ向きに調査した。アスピリン投与量は81 mg/dayが全体の65%を占めた。塞栓症の発生は31例(6.6%)で, その内訳は脳梗塞19例, 一過性虚血発作7例, 末梢動脈の塞栓症5例であった。塞栓症合併例では非合併例に比べて, NYHA心機能分類のI度の頻度が有意に低く(52% vs 72%,  $p < 0.02$ ), 発作性心房細動の割合が低い傾向(23% vs 38%,  $p = 0.085$ )にあった。Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析の結果, 年齢(65歳以上, 相対危険度2.29,  $p = 0.032$ )が塞栓症の危険因子となった。NYHA II度以上の心不全は有意ではなかったが(相対危険度1.90,  $p = 0.076$ ), 塞栓症発生に関係している可能性が示唆された。

以上の結果より, 65歳以上の高齢者や心不全を合併した心房細動例では, アスピリンによる塞栓症予防には限界があることが示唆された。

*J Cardiol* 2000; 35 (5): 373-379

## 文 献

- 1) 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
- 2) Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP: The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF study. *Am Heart J* 1992; **124**: 1567-1573
- 3) Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, 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
- 4) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results. *Circulation* 1991; **84**: 527-539
- 5) McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett ELC: Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 277-281
- 6) Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy: Atrial fibrillation and thromboembolism: A Multicenter Cooperative Study. *J Cardiol* 1998; **31**: 227-238 (in Jpn with Eng abstr) [Erratum appeared in *J Cardiol* 1999; **34**: 181]
- 7) Cairns JA: Atrial fibrillation: Antithrombotic therapy. *in Evidence Based Cardiology* (ed by Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ). BMJ Books, London, 1998; pp 544-552
- 8) The SPAF III 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 III Study. *JAMA* 1998; **279**: 1273-1277
- 9) Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy: Survey of atrial fibrillation and thromboembolism in the elderly: A Multicenter Cooperative Study. *J Cardiol* 1999; **33**: 27-35 (in Jpn with Eng abstr)
- 10) Lip GYH, Lowe GDO, 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J: Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; **21**: 47-51
  - 17) Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO, Beevers DG: Fibrin D-dimer and  $\beta$ -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
  - 18) Britton M, Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 1985; **16**: 182-188
  - 19) Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA: Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; **77**: 407-411
  - 20) Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, Asanuma H, Kurotobi T, Koretsune Y, Fukunami M, Kuzuya T, Hoki N, Hori M: Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: Role of nitric oxide. *Circulation* 1998; **98**: 1721-1727
  - 21) 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
  - 22) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; **342**: 1255-1262
  - 23) 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 III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; **348**: 633-638
  - 24) Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, Boysen G: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1513-1521
  - 25) 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
  - 26) Nakajima K, Hayashi Y: Stroke in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Effects of antiplatelet and anticoagulation therapy. *Jpn J Stroke* 1997; **19**: 355-360 (in Jpn with Eng abstr)
  - 27) 山之内 博, 名倉博史, 大川義広, 蔵本 築, 松田保: 心房細動例における脳梗塞再発の予防的治療: 抗凝固療法(ワーファリン)とアスピリン治療の比較. *神経内科* 1987; **26**: 273-279
  - 28) 是恒之宏: COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study. *Therap Res* 1996; **17**: 4429-4433
  - 29) Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M: Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; **28**: 2382-2389
  - 30) Stafford RS, Singer DE: Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; **97**: 1231-1233