

表 題 アルコール摂取と心房細動発症の関連に関する前向き研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 佐野 文彦

担当指導教員氏名 苅尾 七臣 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系専攻  
循環器・呼吸器疾患学分野  
心血管病学

2014年1月10日申請の学位論文

## 目次

I	はじめに	.....	P2
II	目的	.....	P6
III	方法	.....	P7
IV	結果	.....	P14
V	考察	.....	P24
VI	おわりに	.....	P28
VII	今後の展望	.....	P30
VIII	APPENDIX	.....	P31
IX	参考文献	.....	P33

## I はじめに

心房細動は洞調律に比較し、致死的脳梗塞を起こすリスクが 3-5 倍増えるだけでなく、心血管死に対しても 2 倍のリスクをもたらすことが報告されている<sup>1-7</sup>。たとえば Framingham 研究では、5,209 人の地域住民を対象とした logistic 分析の結果、心房細動を有することにより死亡率が男性では 1.5 倍、女性は 1.9 倍増えたことを明らかにした。また、同研究により、心房細動を有することにより脳梗塞の発症リスクが 5 倍に増加することも示された。したがって、心房細動の発症要因を解析し、それを制御することは、心房細動による動悸等の症状を抑えるだけでなく、脳梗塞の罹患、心血管死を減少させることにつながり、脳心血管疾患を予防する上で大変意義深いことである。

欧米諸国からの疫学研究の報告によると<sup>7-8</sup>、心房細動の有病率は 60 歳をこえると経年的に増加し、80 歳台では 10%に達することがわかっている。米国での総人口の心房細動有病率は 0.89%、英国での総人口の心房細動有病率は男性

1.21%、女性 1.27%である<sup>9-10</sup>。一方、日本では、日本循環器学会の 63 万人の健康診断をもとにした疫学調査から、総人口の心房細動有病率は 0.56%とされ、欧米諸国の 3 分の 2 と少ない。しかしながら、超高齢社会を迎えた日本では、欧米諸国同様に心房細動を有する人口は今後増加すると予測され、2050 年には約 103 万人（全人口の 1.09%）を占めると推定されている<sup>11</sup>。

1990 年代半ばに発表された欧米諸国からの疫学研究の結果によると、心房細動の罹患率は 60 歳台から上昇をはじめ、70 歳台では 1,000 人年あたり男性 12、女性 6-9 であった<sup>12</sup>。一方、日本の久山町研究からは、欧米諸国と同様に心房細動の罹患率は 60 歳台から上昇をはじめ、70 歳台では 1,000 人年あたり男性で 7、女性で 3 であり、欧米諸国より少なかった<sup>13</sup>。

また同時期に欧米諸国および日本で、長期間にわたる疫学研究（前向き観察研究）から、心房細動発症をもたらす要因が報告された。それによると、古典的な僧房弁狭窄症をはじめとする心臓弁膜症、心不全に加え、高血圧症、糖尿病、肥満などの生活習慣病などが心房細動発症の危険因子として挙げられてき

た<sup>1-3,7,9,14-19</sup>。たとえば、Framingham 研究の結果によると、男性では年齢 10 歳ごとに 2.1 倍、高血圧症は 1.5 倍、糖尿病は 1.4 倍、心筋梗塞の既往は 1.4 倍、うっ血性心不全の既往は 4.5 倍、弁膜症は 1.8 倍の心房細動発症のリスクとなることがわかった。一方女性では、年齢 10 歳ごとに 2.2 倍、高血圧症は 1.4 倍、糖尿病は 1.6 倍、うっ血性心不全の既往は 5.9 倍、弁膜症は 3.4 倍の心房細動発症リスクとなることが示されている<sup>16</sup>。

さらに 2000 年代半ばに入ると、慢性の多量アルコール摂取が心房細動をもたらすという疫学研究の結果が欧米諸国から相次いで報告された<sup>20-33</sup>。Frost らは、Danish Diet, Cancer, and Health Study に参加する 47,949 人(平均年齢 56 歳)を前向きに検討した結果、平均 5.7 年の観察期間において 556 人が心房細動および心房粗動を新たに発症し、男性においては、エタノール少量摂取(平均 1 日エタノール摂取量 4.1 g)に比し、1 日平均 69 g のエタノール摂取(=3 合)が心房細動発症のリスクを 46%増加させたとしている<sup>24</sup>。また、16,415 人の男女(男性の平均年齢 55.8 歳、女性の平均年齢 56.8 歳)を対象とした、Copenhagen

study においては、10 年間のフォローアップにおいて、男性では 1 日 60 g 以上（=約 2.6 合）のエタノール摂取が非飲酒者に比し、心房細動発症を 45% 上昇させることが明らかになった<sup>28</sup>。Framingham 研究では、エタノール摂取量が 1 日 36 g（=約 1.6 合）を超えると非飲酒者に比し、心房細動発症のリスクが 34% 上昇すると結論している<sup>20</sup>。一方、日本では、久山町研究において、男性において 1 日 1.5 合の飲酒習慣が心房細動発症の危険因子となることを指摘しているが<sup>13</sup>、日本人を対象としたアルコール摂取と心房細動発症の関連をみた大規模なコホート研究は数少ない。また、日本人はアルコール脱水素酵素活性およびアルデヒド脱水素酵素活性が欧米人より低いことが示されており<sup>34</sup>、アルコール摂取の心房細動発症に対する影響が強い可能性が示唆される。

そこで我々は、日本人における心房細動発症の危険因子について検討し、特に慢性アルコール摂取の心房細動発症に与える影響を、大規模コホート前向き研究にて検討することにした。

## II 目的

日本人を対象とした大規模コホート前向き研究にて、心房細動発症をもたらす危険因子について検討すること、特にアルコール摂取と心房細動発症の関連を検討することを目的とした。

### III 方法

#### 研究デザインおよび対象

本研究では、CIRCS 研究のデータを用い解析することにした。CIRCS 研究は、日本の 4 地域、秋田県井川町（1995 年度人口 6,206 人）、高知県野市町（現 香南市野市町）（1995 年度人口 15,828 人）、茨城県協和町（現 筑西市協和地区）（1995 年度人口 17,322 人）、大阪府八尾市南高安地区（1995 年度人口 23,654 人）に住む 30-80 歳の地域住民を対象とした長期前向き観察研究であり、毎年心血管疾患の発症調査およびそれをもたらす危険因子に関する解析を積み重ねている。八尾市・井川町・野市町においては 1963 年より、協和町においては 1981 年から大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学、愛媛大学の合同チームで情報収集および解析を行っており、過去にさまざまな研究報告を行ってきた<sup>35-42</sup>。具体例としては、脳卒中、虚血性心疾患の発症頻度の推移を秋田と大阪とに分けて検討した結果、秋田では脳卒中、虚血性心疾患がともに



経年的に減少してきたのに対し、大阪では、近年中年男性では虚血性心疾患の発症が増加しつつあることを明らかにした。また、同地域の 40-69 歳の地域住民を対象としたコホート研究を経年的に比較することにより、脳卒中発症についての高血圧の寄与は 1960 年代では重症高血圧が最大の要因だったのに対し、1980 年代では、軽症高血圧の寄与が最大になっており、近年の脳卒中対策にはポピュレーションアプローチが重要であることを明らかにした。

本研究では、1991-1995 年に上記 4 地域から参加した、30-80 歳の男女計 8,602 人を対象とした。高血圧症、高血糖症、高脂血症、肥満やアルコール摂取量、喫煙習慣などの危険因子の詳細な情報を初回受診時（ベースライン）に登録し、その後 2000 年 12 月末までの長期フォローアップ期間中の新規心房細動の発症を正確に把握することにより、前述の危険因子が心房細動に及ぼす影響、とくにアルコール摂取と心房細動発症における関連を検討した。

参加者からのインフォームドコンセントを取得したうえで、**Council for International Organization of Medical Science** のガイドライン<sup>43</sup>に準じ、本疫

学研究を行った。倫理的承認については大阪がん循環器病予防センターの倫理委員会  
の審査を経て取得した。

### 心房細動発症状況の把握

心房細動発症の有無については、①毎年実施している健診受診ごとの12誘導  
心電図波形による確認、②過去および現在の心房細動治療歴の有無や治療内容  
の問診での確認、③本研究で平行して取得している脳卒中登録調査から得られ  
た心房細動発症調査の3つから確認を行った。12誘導心電図は、安静仰臥位に  
て測定を行い、熟練した疫学者がミネソタコードを用い診断した<sup>44</sup>。

8,602人のベースライン調査参加者のうち、ベースライン時に心房細動を有さ  
ず、また既往もない8,516人をフォローアップ調査の対象とした。2000年12  
月末までの最長10年間を前向きにフォローアップし、心房細動の発症の有無を  
検討した。2000年12月末までフォローアップができたのは7,206人で追跡率  
は84.6%であった。参加者の平均受診回数は5.2回であった（2回21.3%、3

回 20.7%、4 回 11.3%、5 回以上 46.7%)。フォローアップ期間に新規発症した心房細動は 296 人であった (うち 254 人 (85.8%) は健診受診時の心電図で診断できたもの、36 人 (12.2%) は問診で新たに心房細動の発症が確認できたものの、6 例 (2.0%) は脳卒中発症調査から心房細動の有無が確認できたものであった)。

#### ベースラインデータの検討

血圧は標準化された水銀血圧計を用い測定した。参加者は座位にて 5 分以上安静の上、トレーニングされた医師が右上腕より血圧測定を行った。収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧剤の内服治療中のいずれかを満たすものを高血圧症と定義した。血清総コレステロール値は、US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network の拠点の 1 つである大阪がん循環器病予防センターにて酵素法を用い測定した<sup>45</sup>。血清総コレステロール値 220mg/dl 以上あるいは脂質低下療法をうけているものを高脂

血症と定義した。Body mass index(BMI)は体重 (kg) /身長 (m) <sup>2</sup>で計算し、30 以上を肥満と定義した。高血糖症の定義は、空腹時血糖 110mg/dl 以上、随時血糖 140mg/dl 以上、糖尿病薬使用中のいずれかを満たすものとした。陳旧性心筋梗塞および心不全の有無については、既往歴の有無から判断した。喫煙習慣および飲酒習慣については、詳細なインタビューにより情報収集した。1 日 1 本以上の喫煙ありを喫煙者と定義した。飲酒量については、参加者に代表的な 1 週間の飲酒習慣を、アルコールの種類、飲酒量にそって報告してもらい（機会飲酒がさらに重なる場合はそれも加味）、1 週間あたりの飲酒量を日本の伝統的飲酒量単位である合に変換し、計算した。日本酒 180ml、ビール 633ml、ウイスキー75ml、ワイン 180ml 相当を 1 合換算とした<sup>46-47</sup>。さらに、1 合はエタノール 23g と換算した。

## 統計学的解析

ベースラインのデータで、1日3合以上の多量飲酒者の割合、喫煙者の割合、肥満者の割合、高血糖症の割合、高脂血症の割合が男女間で大きく異なっていたために、男女別の解析を行った。

性・年齢調整後の心房細動の罹患率は、1991-2000年までのフォローアップ期間中に新規心房細動発症数（296人）をもとに計算した。各危険因子のハザード比および95%信頼区間はCox比例ハザードモデルを用い解析した。

心房細動発症に対する危険因子を検討した先行研究より<sup>17-20,24-29</sup>、本研究では年齢、性別、アルコール多量飲酒（1日3合以上、エタノール量で69g/日以上）、喫煙状態の有無、肥満（BMI 30kg/m<sup>2</sup>以上）の有無、高血圧症の有無、高血糖症の有無、高脂血症の有無、心電図によるST-T変化の有無、心筋梗塞の既往の有無、心不全の既往の有無の11つを危険因子としてあげ、それらの心房細動発症に及ぼす影響を前向きに検討した。

すべての統計解析には、両側検定を用い、P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。解析ソフトは、SAS バージョン 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いた。

## IV 結果

Table 1 に、参加者のアルコール摂取量別のベースラインデータを示す。

TABLE 1. Age and sex-adjusted means or prevalence of baseline characteristics of participants according to habitual alcohol consumption category (cross-sectional survey), CIRCS

	Alcohol consumption (ethanol g/day)						P for difference
	Never	Past	Light (<23)	Light moderate (23-46)	Moderate (46-69)	Heavy (>69)	
<b>Men</b>							
Number, n	640	202	758	749	582	227	
Ethanol intake, g/day	0	32.4	11.9	29.4	49.0	75.9	-
Age, year	59.1	64.0	55.9	57.1	55.9	52.7	-
Atrial fibrillation, %	0.9	2.3	0.8	0.8	1.6	1.9	0.28
Current smoking, %	47.1	44.7	42.2	52.3	63.9	70.0	<0.0001
Body mass index(BMI), kg/m <sup>2</sup>	23.4	23.4	23.3	23.0	23.1	22.9	0.07
Obesity (BMI≥30), %	2.5	2.9	2.4	1.5	2.2	2.0	0.74
Systolic blood pressure, mmHg	130.2	129.9	130.7	130.5	130.4	131.4	0.95
Diastolic blood pressure, mmHg	79.1	79.1	79.4	80.0	79.9	79.5	0.63
Antihypertensive medication, %	18.8	18.2	19.4	16.2	18.7	21.8	0.45
Hypertension, %	36.9	33.3	37.0	33.7	35.6	38.9	0.59
Blood glucose, mg/dl	118.5	123.4	118.7	122.7	123.0	122.7	0.13
Hyperglycemia, %	18.7	25.8	22.6	23.5	25.4	28.3	0.02
Total cholesterol, mg/dl	195.6	188.7	192.8	196.2	189.6	188.7	0.0003
Total cholesterol≥220mg/dl, %	22.5	21.5	22.6	23.2	19.3	16.7	0.23
Major ST-T abnormality, %	2.6	7.7	3.0	4.0	3.5	3.9	0.03
Previous myocardial infarction, %	1.5	1.2	1.1	0.8	0.4	1.1	0.53
Heart failure, %	0.3	0	0.4	0.1	0.2	0.1	0.75

Women

Number, n	4570	96	669	71	13	5	
Ethanol intake, g/day	0	17.3	6.4	27.8	48.6	102.4	-
Age, year	56.3	53.9	49.9	51.3	50.5	50.2	-
Atrial fibrillation, %	1.0	2.1	0.4	0.2	0.2	0.2	0.46
Current smoking, %	4.0	31.1	11.9	37.6	38.0	19.5	<0.0001
Body mass index(BMI), kg/m <sup>2</sup>	23.2	23.1	22.8	23.0	23.9	26.0	0.05
Obesity (BMI $\geq$ 30), %	4.0	3.3	3.3	0.4	8.1	20.4	0.18
Systolic blood pressure, mmHg	129.8	132.5	131.4	127.8	128.3	124.7	0.16
Diastolic blood pressure, mmHg	79.0	81.0	79.4	77.9	81.1	80.9	0.35
Antihypertensive medication, %	16.3	11.8	16.4	20.5	1.0	21.0	0.45
Hypertension, %	34.3	37.9	36.6	29.4	24.6	21.6	0.62
Blood glucose, mg/dl	112.2	108.1	111.4	114.0	108.0	116.8	0.74
Hyperglycemia, %	12.7	10.2	11.4	13.1	9.6	26.5	0.80
Total cholesterol, mg/dl	204.6	207.8	203.8	208.9	225.9	190.4	0.14
Total cholesterol $\geq$ 220mg/dl, %	32.3	35.7	31.7	39.9	49.4	23.4	0.48
Major ST-T abnormality, %	4.8	4.5	5.8	6.6	16.5	1.2	0.33
Previous myocardial infarction, %	0.3	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.99
Heart failure, %	0.3	0.1	0.3	0.2	0.2	0.2	0.99

Hypertension was defined as a systolic BP at least 140mmHg, a diastolic BP at least 90mmHg, or use of antihypertensive medication.

Hyperglycemia was defined as a fasting glucose level of at least 110mg/dl, a non-fasting glucose level of at least 140mg/dl or use of medication for diabetes.

男性では、喫煙者の割合、高血糖症の割合、心電図での ST-T 変化の有無、血

清総コレステロール値がアルコール摂取量別で異なっていた。女性では、喫煙

者の割合、BMI 値がアルコール摂取量別に異なっていた。男女とも心房細動の



割合、高血圧者の割合、高脂血症者の割合、心筋梗塞の既往の有無、心不全の既往の有無については、アルコール摂取量別で有意な差はみられなかった。

8,602 人のベースライン調査参加者のうち、ベースライン時に心房細動を有さず、また既往もない 8,516 人をフォローアップ調査の対象とし、長期間にわたり前向きにフォローアップした。平均追跡期間は 6.4 年で、追跡率は 84.6% と非常に高かった。参加者の平均受診回数は 5.2 回であった（2 回 21.3%、3 回 20.7%、4 回 11.3%、5 回以上 46.7%）。フォローアップ期間中の新規心房細動の発症は 296 人であった。Table2 に心房細動罹患者と非罹患者における、ベースライン時の危険因子の比較を示す。

TABLE 2. Age and sex-adjusted means or prevalence of baseline characteristics of participants with incident atrial fibrillation (AF) and those without AF (longitudinal survey), CIRCS

	Incident AF	No AF	P value
<b>Men</b>			
Number, n	110	2465	
Age, year	59.3	57.1	-
Ethanol intake, g/day	32.5	25.7	0.0025
Heavy drinker(ethanol intake $\geq$ 69g/day), %	15.0	6.4	0.0005
Current smoking, %	54.2	50.1	0.40
Body mass index(BMI), kg/m <sup>2</sup>	23.4	23.2	0.45
Obesity (BMI $\geq$ 30), %	3.8	2.1	0.26
Systolic blood pressure, mmHg	131.3	130.6	0.72
Diastolic blood pressure, mmHg	79.7	79.7	0.99
Antihypertensive medication, %	19.5	18.6	0.82
Hypertension, %	36.0	36.3	0.95
Blood glucose, mg/dl	127.9	120.8	0.07
Hyperglycemia, %	32.3	21.9	0.01
Total cholesterol, mg/dl	192.7	192.9	0.94
Total cholesterol $\geq$ 220mg/dl, %	25.7	21.1	0.24
Major ST-T abnormality, %	3.2	3.3	0.95

Previous myocardial infarction, %	2.6	0.9	0.07
Heart failure, %	0	0.2	-
Women			
Number, n	186	4445	
Age, year	56.7	55.2	-
Ethanol intake, g/day	1.61	1.49	0.79
Heavy drinker(ethanol intake $\geq$ 69g/day), %	0.54	0.07	0.03
Current smoking, %	3.4	5.4	0.24
Body mass index(BMI), kg/m <sup>2</sup>	23.7	23.1	0.005
Obesity (BMI $\geq$ 30), %	8.0	3.4	0.0009
Systolic blood pressure, mmHg	128.0	129.8	0.17
Diastolic blood pressure, mmHg	77.7	79.0	0.10
Antihypertensive medication, %	15.3	16.3	0.74
Hypertension, %	31.3	34.1	0.43
Blood glucose, mg/dl	118.0	112.3	0.01
Hyperglycemia, %	15.7	12.5	0.20
Total cholesterol, mg/dl	203.2	204.7	0.58
Total cholesterol $\geq$ 220mg/dl, %	28.2	32.4	0.22
Major ST-T abnormality, %	2.9	4.7	0.25
Previous myocardial infarction, %	0	0.3	-
Heart failure, %	0.5	0.3	0.63

---

Hypertension was defined as a systolic BP at least 140mmHg, a diastolic BP at least 90mmHg,  
or use of antihypertensive medication.

Hyperglycemia was defined as a fasting glucose level of at least 110mg/dl, a non-fasting glucose level of at least 140mg/dl  
or use of medication for diabetes.

男性においては、心房細動罹患者で平均エタノール摂取量とアルコール過剰  
摂取者の割合（1日3合以上）、高血糖症の割合が有意に高かった。女性では、  
平均BMI値、平均血糖値、アルコール過剰摂取者の割合、肥満者の割合が心房  
細動罹患者で有意に高かった。喫煙者の割合、血圧値、総コレステロール値、  
心電図におけるST-T変化は、心房細動罹患者、非罹患者の2群間で男女とも有  
意な差はなかった。

Table3 にアルコール摂取量別の心房細動罹患者率を示す。

TABLE 3. Hazard ratios(HR) and 95% confidence intervals(CI) of atrial fibrillation(AF) according to habitual alcohol consumption (longitudinal survey), CIRCS

	Alcohol consumption (ethanol g/day)					
	Never	Past	Light (<23)	Light moderate (23-46)	Moderate (46-69)	Heavy (>69)
<b>Men</b>						
Number	524	161	614	625	470	174
AF cases	18	9	19	26	22	16
Person-years	3289	959	3830	3884	2939	1088
Incidence rate (/1000)	5.47	9.38	4.96	6.69	7.49	14.71
Age-adjusted HR	1.00	1.58(0.71-3.53)	0.95(0.50-1.82)	1.27(0.69-2.31)	1.54(0.82-2.87)	3.31(1.67-6.55)
Multivariate-adjusted*HR	1.00	1.50(0.67-3.35)	0.91(0.48-1.74)	1.22(0.67-2.23)	1.47(0.78-2.77)	3.14(1.58-6.24)
<b>Women</b>						
Number	3949	78	530	53	10	4
AF cases	164	2	17	2	0	1
Person-years	25633	412	3332	320	69	35
Incidence rate (/1000)	6.40	4.85	5.10	6.25	-	28.57
Age-adjusted HR	1.00	0.77(0.19-3.10)	0.86(0.52-1.43)	1.05(0.26-4.23)	-	4.30(0.60-30.8)
Multivariate-adjusted*HR	1.00	0.89(0.22-3.62)	0.90(0.54-1.50)	1.21(0.29-4.97)	-	3.56(0.48-26.4)
<b>Total</b>						
Number	4473	239	1144	678	480	178
AF cases	182	11	36	28	22	17
Person-years	28922	1371	7162	4204	3008	1123
Incidence rate (/1000)	6.29	8.02	5.03	6.66	7.31	15.1
Age and sex-adjusted HR	1.00	1.28(0.67-2.44)	0.88(0.60-1.31)	1.16(0.71-1.89)	1.34(0.78-2.29)	2.94(1.64-5.26)
Multivariate-adjusted**HR	1.00	1.30(0.68-2.49)	0.89(0.60-1.32)	1.19(0.73-1.95)	1.36(0.79-2.35)	2.90(1.61-5.23)

\*HRs were adjusted for age, cigarette smoking status, body mass index, hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, major ST-T abnormality, previous myocardial infarction and heart failure.

\*\*HRs were adjusted for age, sex, cigarette smoking status, body mass index, hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, major ST-T abnormality, previous myocardial infarction and heart failure.

Hypertension was defined as a systolic BP at least 140mmHg, a diastolic BP at least 90mmHg, or use of antihypertensive medication.

Hyperglycemia was defined as a fasting glucose level of at least 110mg/dl, a non-fasting glucose level of at least 140mg/dl or use of medication for diabetes.

1日3合以上の多量飲酒者においては、非飲酒者に比較し有意に高い心房細動のハザード比を示した。非飲酒者に比し、過去飲酒者、1日1合未満、1日1-2合、1日2-3合、1日3合以上の群における性・年齢調整ハザード比(95%信頼区間)は、それぞれ1.28倍(95%CI, 0.67-2.44), 0.88倍(0.60-1.31), 1.16倍(0.71-1.89), 1.34倍(0.78-2.29), 2.94倍(1.64-5.26)であった。また、その傾向は性・年齢に他の交絡因子を加えて調整した後も同様にみられた。多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、それぞれ1.30倍(95%CI, 0.68-2.49), 0.89倍(0.60-1.32), 1.19倍(0.73-1.95), 1.36倍(0.79-2.35), 2.90倍(1.61-5.23)であった。さらに、男女別でも多量飲酒と心房細動発症との関連はほぼ同様の傾向がみられた。また、男性では、過去の飲酒者における心房細動罹患率が高く、非飲酒者に対し50%程度リスク増加の傾向をみとめた。これは、心房細動罹患にともない、自ら禁酒あるいは医療機関から禁酒指導を受けたためと思われた。

Table 4に心房細動新規発症に関する危険因子を示す。

TABLE 4. Multivariate-adjusted hazard ratios(HR) and 95% confidence intervals(CI) of atrial fibrillation(AF) for cardiovascular risk factors (longitudinal survey), CIRCS

Variable	Men		Women		Total	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
Age	1.03	1.01-1.05	1.02	1.00-1.03	1.02	1.01-1.03
Sex (men)	-		-		0.96	0.72-1.28
Excess ethanol intake ( $\geq 69$ g/day)	2.68	1.56-4.61	3.62	0.49-26.8	2.61	1.55-4.39
Current smoking	1.22	0.83-1.79	0.63	0.28-1.44	1.01	0.73-1.41
Obesity (BMI $\geq 30$ )	1.72	0.63-4.67	2.53	1.48-4.31	2.24	1.41-3.58
Hypertension	1.02	0.69-1.50	0.89	0.66-1.22	0.93	0.73-1.19
Hyperglycemia	1.51	1.01-2.25	1.24	0.84-1.85	1.35	1.02-1.78
Hyperlipidemia	1.46	0.95-2.26	0.79	0.57-1.09	0.96	0.74-1.25
Major ST-T abnormality	1.09	0.40-2.99	0.69	0.30-1.56	0.79	0.42-1.50
Previous myocardial infarction	2.96	0.92-9.52	-		2.13	0.67-6.74
Heart failure	-		1.85	0.26-13.3	1.22	0.17-8.73

Hypertension was defined as a systolic BP at least 140mmHg, a diastolic BP at least 90mmHg, or use of antihypertensive medication.

Hyperglycemia was defined as a fasting glucose level of at least 110mg/dl, a non-fasting glucose level of at least 140mg/dl or use of medication for diabetes.

心房細動発症の危険因子としては、アルコール過剰摂取（1日3合以上）のほか、年齢、肥満（BMI $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）、高血糖症が認められ、それぞれの多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、年齢 1.02 (95% CI, 1.01-1.03), アルコール過剰摂取 2.61 (1.55–4.39), 肥満 2.24 (1.41–3.58)、高血糖症 1.35 (1.02–1.78) であった。男女別の解析でもほぼ同様の傾向が認められた。一方、肥満は女性のみ

で、高血糖症は男性のみで心房細動発症の危険因子であるが、肥満および高血糖症と性との関連は認められなかった。



## V 考察

本研究では、1日3合以上の多量飲酒者では非飲酒者に比べて、その後10年間に於ける心房細動の発症リスクが約3倍高いことが明らかになった。一方、1日3合未満の軽度から中等度の飲酒では心房細動の発症リスクは有意に高くはならなかったが、2合以上の飲酒で増加傾向がみられた。日本人においては、1日2合から3合以上となる飲酒量が心房細動発症において重要な意味をもつことを示している。

Frostらは、Danish Diet, Cancer, and Health Study に参加する47,949人(平均年齢56歳)を前向きに検討した結果、平均5.7年の観察期間において556人が心房細動および心房粗動を新たに発症し、男性においては、エタノール少量摂取(平均1日エタノール摂取量4.1g)に比し、1日平均69gのエタノール摂取(=3合)が心房細動発症のリスクを46%増加させたとしている<sup>24</sup>。また、16,415人の男女(男性の平均年齢55.8歳、女性の平均年齢56.8歳)を対象と

した、Copenhagen study においては、10年間のフォローアップにおいて、男性では1日60g以上（＝約2.6合）のエタノール摂取が非飲酒者に比し、心房細動発症を45%上昇させることが明らかになった<sup>28</sup>。Framingham 研究では、エタノール摂取量が1日36g（＝約1.6合）を超えると非飲酒者に比し、心房細動発症のリスクが34%上昇すると結論している<sup>20</sup>。

本研究は、日本人においては1日2合以上から約50%の心房細動発症のリスク増加がみられ、さらに1日3合以上の多量飲酒は心房細動の罹患率を大きく上昇させることを明らかにした。この結果は、過去の欧米諸国からの検討と同様の結果であった。日本人は、アルコール脱水素酵素やアルデヒド脱水素酵素の活性が欧米人に比較し少ないことが報告されており<sup>34</sup>、より低用量のアルコール摂取が心房細動発症を増加させるのではないかと推測したが、日本人および欧米人における心房細動を惹起するアルコール摂取量については大きな差は認められなかった。

多量のアルコール慢性摂取が心房細動を起こすメカニズムは1つではなく複雑で、さまざまな報告結果がある。アルコールの摂取は、交感神経を活性化し副交感神経を抑える作用がある<sup>48-51</sup>。これにより心房筋の不応期は短くなり、心房期外収縮の増加をもたらす<sup>52-59</sup>。心房期外収縮の連発は心房細動を誘発し、維持することにつながる。また慢性のエタノール摂取はエタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドを介し、アルコール性心筋症をおこすことも報告されている<sup>60-61</sup>。障害された心房筋でも繊維化が進行し、心房内の伝導遅延やリエントリー回路が形成され、心房細動を維持する素地となる<sup>62</sup>。

本研究は、8,602人という大規模の地域住民を対象に前向き調査が行われ、平均6.4年という長期間にわたるフォローアップがなされた。そのフォローアップ率は84.6%と高かった。アルコール摂取量の調査についても、過去の疫学調査において信頼性が高い評価方法を用いており、アルコール脱水素酵素活性およびアセトアルデヒド脱水素酵素活性が低い日本人において、アルコール摂取と心房細動発症の関連をより精度の高い疫学調査で明らかにした。本研究では、2合以上

の飲酒を習慣的に行っているものは、男性では約 25.6%にみられることから、多量飲酒が心房細動発症に寄与する割合は高く、多量飲酒を控えることにより多くの心房細動発症が予防可能になると考えられる。したがって、本研究の結果は、公衆衛生学的意味が大きいと思われる。

一方、本研究では、いくつかの研究限界が存在する。まず発作性の心房細動のうち、特に無症候のものについては、健診受診時の心電図でとらえることもできず、医療機関への受診もないため、心房細動の発症を過小評価している可能性がある。また健診受診においては参加者全員が毎年健診を受けていないため、同様に無症候性の心房細動を過小評価している可能性がある。しかしながら、飲酒量別にみた参加者の健診受診回数に有意な差はみられず、受診回数の違いが本研究の結果に及ぼす影響は少ないと考えられた。

## VI おわりに

本研究では、日本人において、1日2合以上の飲酒で約50%の心房細動発症のリスク増加がみられ、さらに1日3合以上の多量飲酒は心房細動の罹患率を大きく上昇させることを明らかにした。またアルコール脱水素酵素活性およびアルデヒド脱水素酵素活性が低いとされてきた日本人と欧米人との間で、心房細動を惹起するエタノール量に大きな差がないことも明らかとなった。これらの結果は、飲酒と心房細動との関連について、エタノールの代謝産物であるアルデヒドが心房細動を起こすというアルコール性心筋症説のみでは説明できないことも示している。

また、1日2合以上の飲酒者は男性参加者の25.6%、さらに1日3合以上の飲酒者は、男性参加者の7.2%もあり、飲酒量を控えることで心房細動そのものだけでなく、心房細動が誘引となる脳梗塞、心不全をも減らすことができる可能性があり、多量飲酒に対する介入の公衆衛生学的な意味合いは大きいと考え

られる。

## Ⅶ 今後の展望

心房細動は、我が国でも今後増加が見込まれており、発症リスク因子の解析とその制御が非常に重要であることは明らかである。

経年的に新しいリスク因子が報告され、心房細動発症をきたすリスク背景は時代とともに変わってきている可能性がある。本 CIRCS 研究は、50 年にわたる長期疫学研究を実施しており、過去からの心房細動発症リスク因子の変遷をみる事が可能と思われる。今後、さらなる解析を継続し、時代に即したリスク因子の制御を可能にしていきたい。

また今回得られた多量飲酒の心房細動への影響については、既存の高血圧や糖尿病、肥満などの心房細動発症リスク因子とともに、健診結果説明会や健康教室などの教育の場を利用し、地域住民の中から、可能な限り心房細動罹患者を減らすことに努めていきたい。

## VIII APPENDIX

### CIRCS Collaborators

The CIRCS investigators who contributed to this study are as follows: Masamitsu

Konishi, Yoshinori Ishikawa, Masakazu Nakamura, MD, Akihiko Kitamura, Masahiko

Kiyama, Takeo Okada, Mitsugu Kajiura, Masakazu Nakamura, PhD, Takashi

Shimamoto, Minoru Iida and Yoshio Komachi, Osaka Medical Center for Health

Science and Promotion, Osaka; Shinichi Sato, Chiba Prefectural Institute of Public

Health, Chiba; Tomonori Okamura, Keio University, Tokyo; Yoshihiko Naito,

Mukogawa Women's University, Nishinomiya; Tomoko Sankai, Kazumasa Yamagishi,

Kimiko Yokota and Minako Tabata, University of Tsukuba, Tsukuba; Hiroyasu Iso,

Tetsuya Ohira, Hironori Imano, Renzhe Cui, Ai Ikeda, Hiroyuki Noda, Satoyo Ikehara,

Yoshimi Kubota, Isao Muraki, Minako Maruyama, and Mako Nagayoshi, Osaka

University, Suita; Takeshi Tanigawa, Isao Saito, Katsutoshi Okada, Eri Eguchi, Kotatsu



Maruyama, and Susumu Sakurai, Ehime University, Toon; Mitsumasa Umesawa and  
Masanori Nagao, Dokkyo University, Tochigi; and Masayuki Yao, Ranryoen Hospital,  
Ibaraki.

## IX 参考文献

1. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA*. 1981;245:1540-1544.
2. Yamashita T. Recent mortality and morbidity rates of Japanese atrial fibrillation patients: racial differences and risk stratification. *Circ J*. 2013;77:864-868.
3. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2289-2304.
4. Imai K, Okura H, Tamada T, Fukuhara K, Koyama T, Kume T, Hayashida A, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K. Prediction of congestive heart failure in patients with non valvular atrial fibrillation. *Intern Med*. 2014;53:7-12.
5. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*.

1998;128:639-647.

6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*.

1998;98:946-952.

7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.

8. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-241.

9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE.

Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.

10. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial

fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001; 86:284-288.

11. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*. 2009;137:102-107.

12. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983;106:389-396.

13. 藤島正敏. 脳血管障害のリスクファクターとしての心疾患. *循環器専門医*. 1998 ; 6 : 19-26.

14. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.

15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113:359-364.
16. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-844.
17. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, Jukema JW, Westendorp RG, Shepherd J. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace.* 2011;13:634–639.
18. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation.* 2008;117:1255–1260.
19. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the

- Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158:629-636.
20. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, Massaro JM, D'Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004;93:710-713.
21. Rich EC, Siebold C, Campion B. Alcohol-related acute atrial fibrillation. A case-control study and review of 40 patients. *Arch Intern Med.* 1985;145:830-833.
22. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmäki K. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series. *Br Heart J.* 1987;57:468-473.
23. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:358–363.
24. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164:1993–1998.
25. Koskinen P. A 4-year prospective follow-up study of the role of alcohol in

recurrences of atrial fibrillation. *J Intern Med.* 1991;230:423–426.

26. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455–2461.

27. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA.* 2008;300:2489-2496.

28. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2005;112:1736-1742.

29. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:427-436.

30. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the

razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1009-1014.

31. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S, Milani

RV. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:394-409.

32. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY,

Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart.*

2013;99:1093-1099.

33. Singh KJ, Cohen BE, Na B, Regan M, Schiller NB, Whooley MA. Alcohol

consumption and 5-year change in left atrial volume among patients with coronary heart disease: results from the Heart and Soul study. *J Card Fail.* 2013;19:183-189.

34. Goedde HW, Agarwal DP. Polymorphism of aldehyde dehydrogenase and alcohol sensitivity. *Enzyme.* 1987;37:29-44.

35. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M,

Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y, Kojima S. Trends for coronary heart



disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation*. 1989;79:503–515.

36. Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:71–79.

37. Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2009;40:1571–1577.

38. Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011;52:381-386.

39. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, Okada T, Imano H, Ohira T, Sato S, Yamagishi K, Iso H. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:454-463.
40. Shimizu Y, Maeda K, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ishikawa Y, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2011;42:2531-2537.
41. Imano H, Iso H, Kiyama M, Yamagishi K, Ohira T, Sato S, Noda H, Maeda K, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A; CIRCS Investigators. Non-fasting blood glucose and risk of incident coronary heart disease in middle-aged general population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2012;55:603-607.
42. Umesawa M, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Nakamura M, Maruyama K, Iso H; CIRCS Investigators. Association between dietary

behavior and risk of hypertension among Japanese male workers. *Hypertens Res.*

2013;36:374-380.

43. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. *Law Med*

*Health Care.* 1991;19:247–258.

44. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Blackburn H. Prognostic value of ECG

findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and

women. *Heart.* 1998;80:570–577.

45. Nakamura M, Sato S, Shimamoto T. Improvement in Japanese clinical laboratory

measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol

Reference Method Laboratory Network. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10:145–153.

46. Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Iida M,

Komachi Y. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged

Japanese men. *Stroke.* 1995;26:767–773.

47. Kitamura A. Trends in alcohol intake among urban and rural Japanese populations

(in Japanese). *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 1996;43:142-152.

48. Denison H, Jern S, Jagenburg R, Wendestam C, Wallerstedt S. Influence of increased adrenergic activity and magnesium depletion on cardiac rhythm in alcohol withdrawal. *Br Heart J*. 1994;72:554–560.

49. Mäki T, Toivonen L, Koskinen P, Näveri H, Härkönen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:317–322.

50. Koskinen P, Virolainen J, Kupari M. Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clin Sci*. 1994;87:225-230.

51. Rossinen J, Viitasalo M, Partanen J, Koskinen P, Kupari M, Nieminen MS. Effects of acute alcohol ingestion on heart rate variability in patients with documented coronary artery disease and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;79:487-491.

52. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo JH, Niu G, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H,

- Po SS. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res.* 2009;84:245-252.
53. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2:624–631.
54. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca<sup>2+</sup> transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1196–1206.
55. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, Geng N, Lazzara R, Jackman WM. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein–atrial junctions. *Heart Rhythm.* 2006;3:201–208.
56. Scherlag BJ, Hou YL, Lin J, Lu Z, Zacharias S, Dasari T, Niu G, Ghias M, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. An acute model for atrial fibrillation arising from a peripheral atrial site: evidence for primary and secondary triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:519–527.

57. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Ghias M, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS.

Autonomic mechanism for complex fractionated atrial electrograms: evidence by fast

Fourier transform analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:835–842.

58. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Fung KM, Zhao L, Ghias M, Jackman WM,

Lazzara R, Jiang H, Po SS. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic

mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing.

*Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:184–192.

59. Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ,

Scheinman MM, Olgin JE. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter

in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period.

*Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:266-272.

60. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated

cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000;85:1114-1118.

61. Zhang X, Li SY, Brown RA, Ren J. Ethanol and acetaldehyde in alcoholic

cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress. *Alcohol*.

2004;32:175-186.

62. Lee KW, Yang Y, Scheinman MM. Atrial flutter: a review of its history,

mechanisms, clinical features, and current therapy. *Curr Probl Cardiol*.

2005;30:121-167.