

若年男性急性心筋梗塞症患者における発症時労作レベルと冠危険因子

Risk Factors and Physical Activity Levels at the Onset of Acute Myocardial Infarction in Young Men

宮本 昌一*
後藤 葉一
角田 等
安田 聡
松本 高宏
森井 功
大黒 哲
伊藤 彰
宮崎 俊一
野々木 宏

Shoichi MIYAMOTO, MD*
Yoichi GOTO, MD, FJCC
Hitoshi SUMIDA, MD
Satoshi YASUDA, MD
Takahiro MATSUMOTO, MD
Isao MORII, MD
Satoshi DAIKOKU, MD
Akira ITOH, MD
Shunichi MIYAZAKI, MD, FJCC
Hiroshi NONOGI, MD, FJCC

Abstract

Objectives. The pathogenesis and triggering factors of acute myocardial infarction in young men remain unknown. To clarify the pathogenesis of acute myocardial infarction in young Japanese men, we compared the clinical features of patients with acute myocardial infarction in 2 age groups in Japan.

Methods. There were 37 male patients aged < 40 years (Young group; mean age 36 ± 4 years, range 23 - 39 years) among 2,879 patients with acute myocardial infarction admitted to the coronary care unit of the National Cardiovascular Center, Japan, from 1977 through 1996. The clinical features of this group were compared with those of 110 consecutive male patients with acute myocardial infarction aged ≥ 65 years (Old group; mean age 72 ± 6 years, range 65 - 96 years) admitted in 1993 - 1994. Demographic features, physical activity levels at or within 2 hours before the onset of acute myocardial infarction, and coronary angiographic findings were analyzed.

Results. Compared with the Old group, the Young group had lower incidences of hypertension ($p < 0.01$) and diabetes mellitus ($p < 0.01$), a higher incidence of smoking ($p < 0.01$), higher levels of total cholesterol ($p < 0.05$) and body mass index ($p < 0.05$), and a lower level of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol ($p < 0.01$). Also, the Young group had a higher prevalence of 0 - 1 vessel disease than the Old group (72% vs 35%, $p < 0.01$). The physical activity level was significantly higher in the Young group than in the Old group (2.6 ± 2.2 vs 1.8 ± 1.1 METs, $p < 0.01$). Furthermore, patients with multivessel disease in the Young group had a higher incidence of hypertension, a higher level of total cholesterol and a lower level of HDL-cholesterol (all $p < 0.05$), whereas those with 0 - 1 vessel disease had a higher incidence of heavy smoking (73% vs 50%, $p = 0.1$) and a tendency to higher physical activity level at the onset (2.7 ± 2.2 vs 2.4 ± 2.3 , NS).

Conclusions. Young male patients with acute myocardial infarction may be characterized by 2 distinctive patterns: one associated with smoking and a higher physical activity level at the onset of acute myocardial infarction with 0 - 1 vessel disease and the other with hypertension and hypercholesterolemia with multivessel disease.

J Cardiol 2000; 36(2): 75 - 83

国立循環器病センター 内科心臓部門: 〒565 - 8565 大阪府吹田市藤白台5 - 7 - 1; *(現)康生会武田病院 循環器科: 〒600 - 8558 京都市下京区塩小路通西洞院東入

Division of Cardiology, National Cardiovascular Center, Osaka; *(present) Division of Cardiology, Kosekai Takeda Hospital, Kyoto
Address for reprints: GOTO Y, MD, FJCC, Division of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5 - 7 - 1, Suita, Osaka 565 - 8565

Manuscript received October 29, 1999; revised February 17, 2000; accepted March 14, 2000

Key Words

Myocardial infarction, pathophysiology
Risk factors Coronary heart disease

Aging Smoking

はじめに

これまで若年急性心筋梗塞症患者では、高齢患者に比べて、冠危険因子のうち喫煙率は高いが、高血圧、糖尿病の頻度は低く、冠動脈造影所見で有意狭窄を認めない例(0枝)および1枝病変例が多く、2枝病変、3枝病変例の頻度が低いことが知られている^{1,2)}。しかしCASS(Coronary Artery Surgery Study)研究においては、男性35歳以下および女性45歳以下の心筋梗塞症患者の多枝病変例は、それぞれ39%、29%を占め、必ずしも若年患者において多枝病変例はまれではない。したがって、若年急性心筋梗塞症患者の病因や病像は均質なものではない可能性がある。しかしこの点に関してはこれまで十分明らかにされてなく、とくに我が国においてはその実態は不明である。

すでに我々は若年女性急性心筋梗塞症について調査を行い、50歳未満の若年女性患者の42%(24例中10例)において明らかな非粥状硬化性の原因疾患が存在し、診断・治療上注意が必要であることを報告した³⁾。

今回は、40歳未満の若年男性急性心筋梗塞症患者の病像の特徴および病因を明らかにするために、その冠危険因子および発症時労作レベルについて、老年患者と比較検討した。

対象と方法

対象は1977年12月-1996年12月に国立循環器病センター冠動脈疾患集中治療室(coronary care unit: CCU)へ入院した急性心筋梗塞症患者総数2,879例中、男性患者総数2,286例のうち40歳未満の患者37例(若年群)である。これに対し1993年1月-1994年12月の65歳以上の男性急性心筋梗塞症患者連続110例を老年群として、2群間で冠危険因子、発症時の状況、冠動脈病変枝数などの臨床所見を比較した。さらに若年群を病変枝数により0-1枝群(26例)と2-3枝群(10例)とに分けて比較検討した。ただし1例は病変枝数が不明であった。急性心筋梗塞症の診断は、定型的胸痛があり、心筋逸脱酵素の有意な上昇およびST-Tの経時的变化がとらえられた症例とした。発症時の状況は診

療録により調査し、発症前2時間以内の最高身体活動レベルを代謝率(metabolic equivalent: MET)で定量化した。慢性期冠動脈造影は発症後約1ヵ月後に施行し、American Heart Association(AHA)の基準に基づき75%以上の内径狭窄を有意とした。なお若年患者37例中6例は、発症後急性期に死亡するなどの理由で、冠動脈造影は施行しえなかったが、うち5例では剖検が施行され、剖検所見に基づいて病変枝数を判定した。

データは平均±標準偏差で表示し、統計学的処理はunpaired *t*検定、または²検定を用い、*p* < 0.05を有意差の判定とした。

結 果**1. 年齢分布**

Fig. 1に1977年12月-1996年12月に国立循環器病センターCCUへ入院した急性心筋梗塞患者総数2,879例の年齢別・性別分布を示す。また、男性患者総数2,286例に占める40歳未満の割合は1.6%(37例)で、これは他の年齢層、例えば40-49歳の患者の割合11.0%(251例)と比べても著しく低率であった。

2. 冠危険因子

Table 1に若年群と老年群の臨床所見の比較を示す。若年群では老年群に比べて、有意に高血圧が少なく(*p* < 0.01)、糖尿病が少なく(*p* < 0.01)、総コレステロール値が高く(*p* < 0.05)、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロール値が低く(*p* < 0.01)、喫煙(20本/day以上)が多く(*p* < 0.01)、肥満指数(body mass index: BMI)が高かった(*p* < 0.05)。なお、若年急性心筋梗塞症では遺伝的因子の関与が大きい可能性も考えられたが、家族歴には有意差はみられなかった。

3. 冠動脈造影所見

慢性期冠動脈造影上の有意病変枝数の検討では、若年群は老年群に比べて有意に0-1枝病変例が多かった(*p* < 0.01; Table 1)。なお、今回の対象例においては、冠動脈造影に際して、必ずしも系統的に冠攣縮の

Table 1 Demographic characteristics of patients in the young and old age groups with acute myocardial infarction

	Young group(< 40 yr) (n = 37)	Old group(≥ 65 yr) (n = 110)	p value
Hypertension(%)	41	66	< 0.01
Diabetes mellitus(%)	14	34	< 0.01
HbA _{1c} (%)	4.8 ± 0.5	5.2 ± 1.0	NS
Hyperlipidemia(%)	50	43	NS
T-chol(mg/dl)	225 ± 49	204 ± 45	< 0.05
HDL-chol(mg/dl)	41 ± 14	49 ± 12	< 0.01
Smoking(%)	71	45	< 0.01
Smoking per day	30 ± 17	22 ± 10	< 0.01
Obesity(%)	17	14	NS
BMI(kg/m ²)	24.1 ± 2.9	22.9 ± 3.0	< 0.05
Family history(%)	19	24	NS
0-1 vessel disease(%)	72	35	< 0.01
PAL at or within 2 hours beforeAMI(MET)	2.6 ± 2.2	1.8 ± 1.1	< 0.01

Continuous values are mean ± SD.

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; T-chol = total cholesterol; HDL-chol = high-density lipoprotein cholesterol; BMI = body mass index; PAL = physical activity level; MET = metabolic equivalent; AMI = acute myocardial infarction.

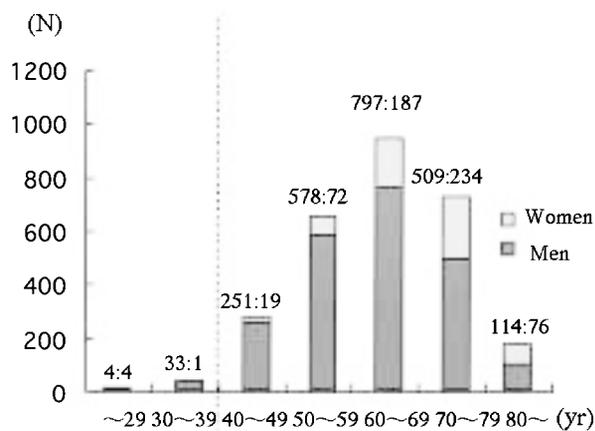


Fig. 1 Distribution of age and gender in 2,879 consecutive patients with acute myocardial infarction

誘発が行われておらず、したがって本研究では急性心筋梗塞症の病因としての冠動脈攣縮の関与に関する検討を行わなかった。

4. 発症時MET

急性心筋梗塞症発症前2時間以内の活動レベルをMETで表した。若年群は老年群に比べて有意に発症時METが高かった(Table 1)。

5. 若年群における冠動脈病変枝数と冠危険因子および発症時METの関係

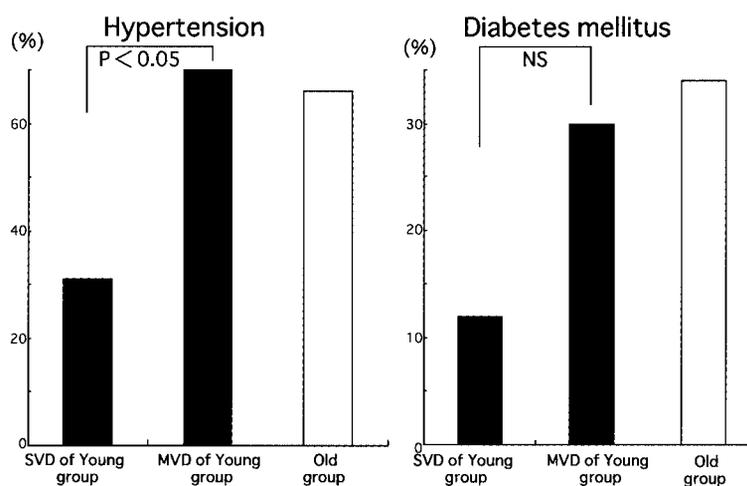
若年群37例の冠動脈病変枝数は、0枝病変6例、1枝病変20例、2枝病変7例、3枝病変3例、不明1例であった。これらのうち、0枝病変例と1枝病変例、2枝病変例と3枝病変例は、それぞれ背景や成績が類似していたため、これらを0-1枝病変群26例と2-3枝病変(多枝病変)群10例の2群に分類し、群間で臨床成績を比較した。その結果を Table 2 および Figs. 2-4 に示す。

多枝病変群では0-1枝病変群に比べて高血圧が多く($p < 0.05$)、有意ではないが糖尿病が多い傾向にあり($p = 0.1$; Fig. 2)、総コレステロール値が有意に高く($p < 0.05$)、HDLコレステロール値が有意に低値を示していた($p < 0.05$; Fig. 3)。また有意ではないが、多枝病変群では喫煙が少なく、BMIが高値を示していた(Fig. 4)。さらに興味あることに、老年群と若年2-3枝病変群は血清脂質とBMI以外の冠危険因子の関与が比較的類似のパターンを示していた(Figs. 2-4)。これに対して、若年0-1枝病変群では喫煙以外の冠危険因子の関与が少なく、急性心筋梗塞発症の背景が若年2-3枝病変群および老年群とは大きく異なる。

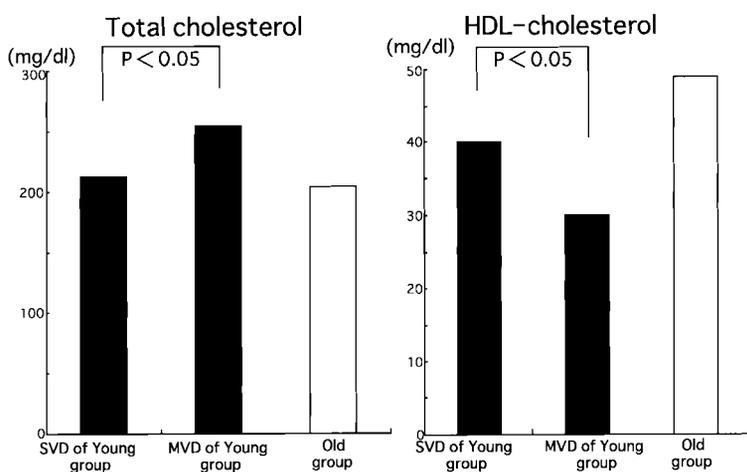
Table 2 Demographic characteristics of the young age group in the single-vessel disease and multivessel disease groups with acute myocardial infarction

	SVD(0 - 1 vessel disease) (n = 26)	MVD(2 - 3 vessel disease) (n = 10)	p value
Hypertension(%)	31	70	< 0.05
Diabetes mellitus(%)	12	30	NS
Hyperlipidemia (%, T-chol \geq 220 mg/dl)	46	60	NS
T-chol(mg/dl)	213 \pm 38	254 \pm 71	< 0.05
HDL-chol(mg/dl)	40 \pm 9	30 \pm 11	< 0.05
Smoking(%)	73	50	NS
Smoking per day	23 \pm 17	16 \pm 17	NS
Obesity(%)	15	20	NS
BMI(kg/m ²)	24.2 \pm 3.0	25.1 \pm 2.3	NS
Family history(%)	19	30	NS
PAL at or within 2 hours before AMI(MET)	2.7 \pm 2.2	2.4 \pm 2.3	NS

SVD = single-vessel disease ; MVD = multivessel disease. Other abbreviations as in Table 1.

**Fig. 2 Comparison of the incidence of hypertension and diabetes mellitus between the young (SVD and MVD) and old age groups with acute myocardial infarction**

Hypertension was significantly more frequent in SVD of the young age group than MVD of the young and old age groups. Diabetes mellitus was not significantly different between the groups. Abbreviations as in Table 2.

**Fig. 3 Comparison of total cholesterol and HDL-cholesterol between the young (SVD and MVD) and old age groups with acute myocardial infarction**

Total cholesterol was lower in SVD of the young and old age groups than MVD of the young age group. In addition, HDL-cholesterol was higher. Abbreviations as in Tables 1, 2.

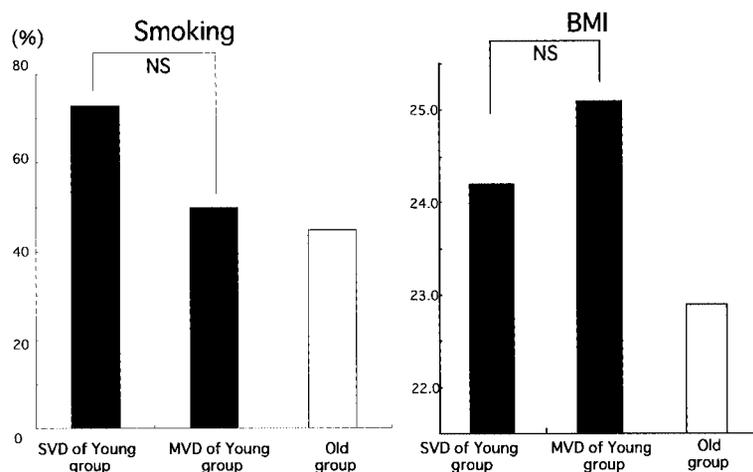


Fig. 4 Comparison of smoking and body mass index between the young (SVD and MVD) and old age groups with acute myocardial infarction
Smoking and BMI were not significantly different between the groups.
Abbreviations as in Tables 1, 2.

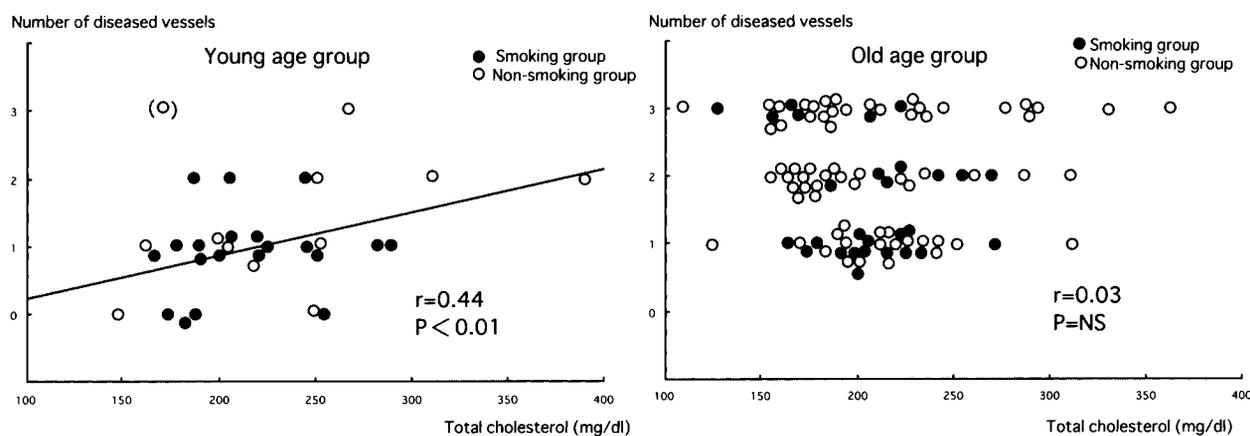


Fig. 5 Relationships between total cholesterol, smoking and number of diseased vessels in the young and old age groups

Left: Number of diseased vessels was significantly correlated with total cholesterol in the young age group.
Right: Number of diseased vessels was not significantly correlated with total cholesterol in the old age group.

ることが示された。

6. 総コレステロール値、喫煙と冠動脈病変枝数の関係

総コレステロール値と冠動脈病変枝数の関係について、データが利用可能であった若年群32例と老年群96例において検討した。若年群ではFig. 5-左の括弧内の若年型重症糖尿病の1例を除くと、総コレステロール値と冠動脈病変枝数の間に有意な相関がみられた。一方、老年群では総コレステロール値と冠動脈病変枝数との間には有意な相関はみられなかった(Fig. 5-右)また、総コレステロール値と冠動脈病変枝数の関係について、非喫煙群のみ、さらには喫煙群のみで

それぞれ検討したが、有意な相関はみられなかった。

考 案

40歳未満の若年男性急性心筋梗塞症患者37例の臨床像を検討した結果、若年群は老年群に比べて、喫煙者が多く、高血圧と糖尿病が少なく、総コレステロール値とBMIが高く、HDLコレステロール値が低く、冠動脈0・1枝病変が多いことに加え、急性心筋梗塞発症時労作レベルが高かった。若年群男性のうち、2・3枝病変例では0・1枝病変例に比べて、高血圧が多く、総コレステロール値が高く、HDLコレステロール値が低かったのに対して、0・1枝病変例では喫煙以外の冠危険因子の関与は少なかった。

1. 若年急性心筋梗塞症の臨床的特徴に関するこれまでの報告

Uhlら⁴⁾によれば、一般に虚血性心疾患の頻度は30歳以降急速に増大するとされる。すなわち、高血圧、高脂血症などの慢性冠危険因子の冠粥状硬化に対する影響が出現するのは30歳代以降とされる。Lloyd-Jonesら⁵⁾の報告では40歳代が一生の間に発症する冠動脈疾患発症率は男性で48.6%、女性で31.7%であるのに対して、40歳未満では男性で1.2%、女性で0.2%と著しく低率であった。

Zimmermanら¹⁾の報告では、35歳以下の男性は喫煙、家族歴の頻度が高く、1枝病変が有意に多かったが、36歳以上では高血圧、糖尿病の頻度が高く、逆に多枝病変が有意に多かった。またFournierら²⁾の報告でも、40歳未満の急性心筋梗塞症患者では喫煙者が多く(喫煙率94.5%)、冠動脈造影上、正常冠動脈の頻度が高かった。その他の報告^{4, 6-14)}においても、若年心筋梗塞症患者の臨床的特徴は同様であった。これらの成績は本研究の結果に一致するものである。したがって、日本人においても40歳未満若年男性の急性心筋梗塞症患者の臨床的特徴は、欧米における過去の報告と一致しているといえる。

2. 急性心筋梗塞発症時の状況と引き金因子

1986年に我々¹⁵⁾は、急性心筋梗塞症患者416例中、44.7%は何らかの労作中に発症し、とくに8.6%の症例は高度労作や精神興奮に伴って発症していること、労作・精神興奮時の発症例では安静・睡眠中の発症例に比べて梗塞前狭心症を有する例や多枝病変例が少ないことを明らかにした。ついで1990年にToflerら¹⁶⁾は、MILIS(Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size)研究において、急性心筋梗塞症患者の48.5%は発症の引き金となった可能性のある因子(possible trigger)を有すること、とくに50歳未満の若年者ではpossible triggerが存在する例が多いことを報告した。さらに1993年にMittlemanら¹⁷⁾は、1,228例の急性心筋梗塞症患者に発症後に聞き取り調査を行い、全体の4.4%が6METs以上の強い身体労作後1時間以内に発症し、高度労作後1時間以内に心筋梗塞を発症する相対危険度は安静時の5.9倍であること、さらに普段運動習慣のない例ほどこの相対危険度が高いことを明らかにした。

これらの臨床成績を踏まえてMullerら¹⁸⁾は、心筋梗塞の発症には慢性の危険因子に加え、急性の危険因子が存在するとし、“acute risk factor(急性危険因子)”の概念を提唱している。すなわち、慢性の危険因子である糖尿病、高血圧症、高脂血症により、プラークが形成されるが、それに亀裂が入って破裂し血栓ができるためには、急性の危険因子が必要である。まず、精神混乱、労作、睡眠不足、ストレスなどの引き金因子が血圧変動、血管攣縮、血液凝固能亢進などの急性の危険因子を形成し、血圧変動や血管攣縮が亀裂に関与、さらに血液凝固能亢進が血栓性閉塞に関与するとの考えである。この考えを支持する知見として、最近Burkeら¹⁹⁾は、高度労作または精神興奮中に突然死した男性患者25例では安静時に突然死した患者116例に比べて、冠動脈のプラーク破綻が多くみられた(68% vs 23%, $p < 0.001$)と報告している。

この概念に年齢の因子を組み入れると、高齢者では高血圧、糖尿病などの古典的な慢性危険因子が増加しており、急性危険因子の関与が少なくなるのに対して、若年者では慢性危険因子は少ないが、脱水、喫煙、凝固能亢進、ストレス、交感神経機能亢進、血管収縮などの急性危険因子の関与が相対的に大きくなると考えられる²⁰⁾。本研究の成績では、若年者のほうが発症時身体活動レベルが高く、Mullerらの考えを裏付ける結果であった。

3. 若年者における急性心筋梗塞症の発症機序

これまでの報告では、若年者は老年者に対する1グループとしてまとめて扱われていた。これに対して、本研究では、若年者をさらに冠動脈病変枝数別に分けてその特徴を検討した。その結果、2-3枝病変群は高血圧、高脂血症、糖尿病などの、いわば古典的な慢性冠危険因子を多く有するのに対して、0-1枝病変群は喫煙以外の冠危険因子が少ないことが明らかになった。これらの結果は、若年者における急性心筋梗塞の発症機序に、下地としての冠動脈硬化の強い群と、下地としての冠動脈硬化の程度は軽いが、それ以外の因子(急性危険因子)の関与が大きいと考えられる群の2つのパターンが存在することを示唆する。若年心筋梗塞の発症機序として、このような2つのパターンが存在するという考えはこれまでに見当たらない。

今回の検討からは、若年性心筋梗塞の発症に関与す

る急性危険因子が何であるのかは明らかでない。しかし、喫煙は慢性的な動脈硬化促進作用以外に、急性の血栓形成促進作用を有することが知られており、それ自体、急性危険因子の一つと考えられる²¹⁾。また今回の対象症例のうち、とくに若年の20歳代男性患者の4例は全例20-60本/dayの大量喫煙者であり、しかもそのうち3例は夏の日中の労作中あるいは労作直後の発症であったことから、喫煙による血栓形成促進作用と発汗・脱水による血液濃縮とが引き金因子として冠動脈血栓形成に関与した可能性が考えられる²⁰⁾。この可能性については、今後さらに多数例での検討が必要である。

4. 若年女性心筋梗塞との対比

我々はすでに、50歳未満の女性急性心筋梗塞症患者24例の臨床的特徴を検討し、50歳未満の若年男性に比べて冠動脈に50%以上の狭窄のない正常例が多いこと(若年女性35% vs 若年男性6%, $p < 0.05$)、非粥状硬化性の病因が多いこと(42% vs 1%, $p < 0.01$)、院内死亡率が意外に高く予後不良であること(17% vs 5%, $p < 0.05$)を報告している³⁾。今回は40歳未満の若年男性について検討したが、高安動脈炎や全身性エリテマトーデスなどの明らかに非粥状硬化性病因によると思われる症例はみられず、若年女性と若年男性では急性心筋梗塞症の病因に大きな差異があることが示唆された。この差異は、若年女性におけるエストロゲンの抗動脈硬化作用によるものと考えられる²²⁾。

5. 本研究の臨床的意義

本研究の結果は、若年者における急性心筋梗塞症の予防という観点から極めて重要と考えられる。これまで若年者における急性心筋梗塞症の予防は、古典的冠危険因子(高脂血症、高血圧、糖尿病)と急性危険因子(喫煙、ストレス、交感神経系、血液凝固、脱水など)の区別を明確に認識することなく、一般的な冠危険因

子保有者に対してその是正を促すものであった。しかし本研究の結果からは、高脂血症、高血圧、糖尿病を有する若年者に対して積極的に動脈硬化進展予防対策を講じる必要があること、および喫煙以外の冠危険因子を有さない一見健康な若年者に対して、より強力な禁煙教育とともに、発汗時に水分補給により脱水を防止することやストレス軽減を図るなどの急性危険因子対策を啓蒙していく必要があることを示唆している。

6. 本研究の問題点

本研究は、1977年以降の当センターCCUにおける入院症例全例を対象とした後ろ向き研究であるため、必ずしも急性期に冠動脈造影が施行されていないこと、0-1枝病変例に対して系統的に冠攣縮の誘発が行われていないこと^{23, 24)}、抗カルジオリピン抗体などの凝固線溶異常の検索が十分に行われていないこと、また労作レベルの調査精度に限界があることなど、いくつかの不十分な点を有する。ただ検索された範囲内では、明らかに冠攣縮や先天性凝固異常により発症したと考えられる症例は見当たらなかったことから、これらの因子が本研究の結論に大きく影響する可能性は少ないと思われる。しかし今後、若年者における急性心筋梗塞の発症機序の検討を行う際には、このような問題点に留意する必要がある。

結 論

1) 若年急性心筋梗塞症例は老年者に比べて、喫煙、肥満、高コレステロール血症の頻度が高く、労作時に発症するものが多い。

2) 若年男性急性心筋梗塞症例では、冠動脈病変枝において0-1枝病変で喫煙、発症時高労作が関与するものと、多枝病変で高血圧、高脂血症が関与するものとの2種類のパターンが存在することが示唆された。

要 約

目 的: 若年男性急性心筋梗塞症の発症機序や引き金因子についてはいまだ不明である。そこで我々は、若年男性急性心筋梗塞症の発症に冠危険因子や労作などがいかに関与するかを検討した。

方 法: 対象は1977-1996年の20年間に本院に入院した40歳未満の若年男性急性心筋梗塞症患者37例(若年群: 年齢分布23-39歳, 平均年齢 36 ± 4 歳), および1993-1994年に本院に入院した男性急性心筋梗塞症連続症例のうち65歳以上の110例(老年群: 年齢分布65-96歳, 平均年齢 72 ± 6 歳)である。この2群間で発症前2時間以内の労作レベルおよび冠危険因子の関与を検討した。

結 果: 冠危険因子については若年群は老年群に比べて高血圧($p < 0.01$), 糖尿病($p < 0.01$)が有意に少なかった。また, 若年群は老年群に比べて高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール値($p < 0.01$)が有意に低く, 総コレステロール値($p < 0.05$), 喫煙本数($p < 0.01$), 肥満指数(BMI; $p < 0.05$)が有意に高かった。これらはこれまでの報告に一致するものであった。冠動脈病変枝数については若年群で0-1枝の病変の頻度が有意に高かった(若年群72%: 老年群35%, $p < 0.01$)。急性心筋梗塞発症時の労作レベル(MET)については若年群で有意に高かった(2.6 ± 2.2 : 1.8 ± 1.1 , $p < 0.01$)。さらに若年群で冠動脈病変枝数を0-1枝と2枝以上の2群に分類すると, 多枝病変群では高血圧($p < 0.05$), 総コレステロール値($p < 0.05$)が有意に高く, HDLコレステロール値($p < 0.05$)が有意に低かった。0-1枝病変群では喫煙頻度が高い傾向にあった(73%: 50%, $p = 0.1$)。また有意ではないが, 0-1枝病変群では急性心筋梗塞発症時の労作レベルが高かった(2.7 ± 2.2 : 2.4 ± 2.3 , 有意差なし)。

結 論: 若年男性の心筋梗塞発症は, 0-1枝病変で喫煙, 労作が関与する可能性があるものと, 多枝病変で冠危険因子の高血圧, 高コレステロール血症が関与するものの2種類のパターンの存在することが示唆された。

J Cardiol 2000; 36(2): 75-83

文 献

- 1) Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G: Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 654-661
- 2) Fournier JA, Sanchez A, Quero J, Fernandez-Cortacero JA, Gonzalez-Barrero A: Myocardial infarction in men aged 40 years or less: A prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol* 1996; **19**: 631-636
- 3) Toyofuku M, Goto Y, Matsumoto T, Miyao Y, Morii I, Daikoku S, Itoh A, Miyazaki S, Nonogi H: Acute myocardial infarction in young Japanese women. *J Cardiol* 1996; **28**: 313-319 (in Jpn with Eng abstr)
- 4) Uhl GS, Farrell PW: Myocardial infarction in young adults: Risk factors and natural history. *Am Heart J* 1983; **105**: 548-553
- 5) Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; **353**: 89-92
- 6) Warren SE, Thompson SI, Vieweg WVR: Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. *Chest* 1979; **75**: 667-670
- 7) Davia JE, Hallal FJ, Cheitlin MD, Gregoratos G, McCarty R, Foote W: Coronary artery disease in young patients: Arteriographic and clinical review of 40 cases aged 35 and under. *Am Heart J* 1974; **87**: 689-696
- 8) Glover MU, Kuber MT, Warren SE, Vieweg WVR: Myocardial infarction before age 36: Risk factor and arteriographic analysis. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1600-1603
- 9) Waters DD, Halphen C, Theroux P, David PR, Mizgala HF: Coronary artery disease in young women: Clinical and angiographic features and correlation with risk factors. *Am J Cardiol* 1978; **42**: 41-47
- 10) Ogawa K, Numao T, Iizuka M, Yanagisawa A, Yoshino H, Ishikawa K, Miyake F, Matsumoto N, Murayama M, Hasegawa N, Kobayashi A, Kikawada R, Kinoshita S, Muramatsu T, Matsuo H, Isshiki T, Ochiai M, Miyashita H: Angiographic and coronary risk factor analyses of Japanese patients with ischemic heart disease before age 40: A multicenter cooperative study. *Jpn Circ J* 1996; **60**: 822-830
- 11) Dolder MA, Oliver MF: Myocardial infarction in young men: Study of risk factors in nine countries. *Br Heart J* 1975; **37**: 493-503
- 12) Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, Ross J Jr: Myocardial infarction in young patients: An analysis by age subsets. *Circulation* 1986; **74**: 712-721
- 13) Roth O, Berki A, Wolff GD: Long range observations in fifty-three young patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1967; **19**: 331-338
- 14) Walker WJ, Gregoratos G: Myocardial infarction in young men. *Am J Cardiol* 1967; **19**: 339-343
- 15) Sumiyoshi T, Haze K, Saito M, Fukami K, Goto Y,

J Cardiol 2000; 36: 75-83

- Hiramori K: Evaluation of clinical factors involved in onset of myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1986; **50**: 164 - 173
- 16) Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, Antman EM, Muller JE: Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study). *Am J Cardiol* 1990; **66**: 22 - 27
- 17) Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE, for the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: Protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1677 - 1683
- 18) Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH: Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 809 - 813
- 19) Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R: Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; **281**: 921 - 926
- 20) 後藤葉一: 若年発症の予防を考える. *Therapeutic Research* 1997; **18**(Suppl 3): 142 - 147
- 21) Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G: Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; **92**: 2432 - 2436
- 22) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; **325**: 756 - 762
- 23) Williams MJ, Restieaux NJ, Low CJ: Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998; **79**: 191 - 194
- 24) Fukai T, Koyanagi S, Takeshita A: Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: Study in patients with no significant coronary stenosis. *Am Heart J* 1993; **126**: 1305 - 1311