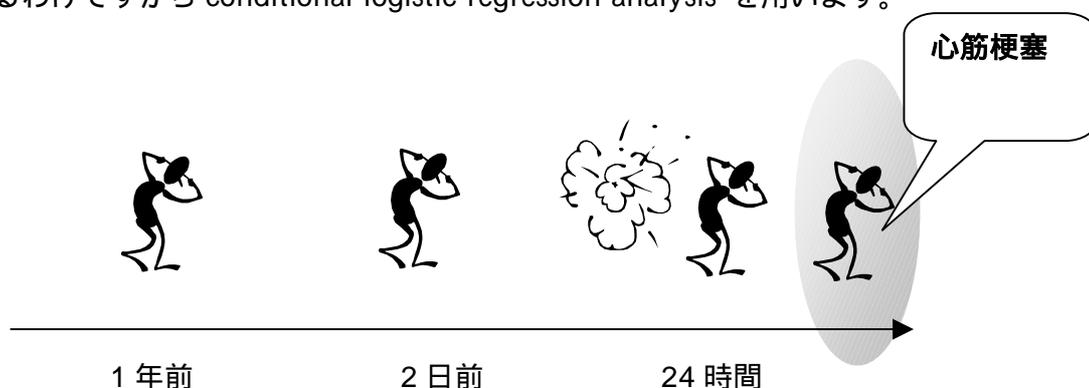


Case-Crossover Studies

Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol 133;144-53,1991.

Case-crossover study では case と control の間で比較するのではなく、case 内の経時的に変化する exposure と outcome を比較します。例えばある病気を発生した患者さんについて、その人が暴露されている場合と暴露されていない場合でどれくらいその病気を発生しやすいかを比較します。ですから短期間に病気発生リスクが変化するような疾患に対して用いると便利な方法です。例えば薬剤の急性副作用、携帯電話使用中の交通事故、気圧配置と喘息発作などなどです。以下の例は心筋梗塞発作と発作直前の運動量の関係を調べています。連続性のあるリスクを検討する際、他の因子は matching するわけですから conditional logistic regression analysis を用います。



Case-crossover study の最大の特徴は、同一人内で比較するため confounder を排除できる点にあります。ですから socio-economical class や healthy behavior (普段から健康に気を使う人は運動したりビタミンを多く摂取したり多くの健康によいと言われていることを同時に行なっていることが多い)などを confounder として考える必要がない点は大きな利点です。しかし、リスクが短時間に变化したように confounder も短時間で変化する場合は confounder を排除することができません。例えば喘息発作の場合、気圧変化だけでなく、その日の運動量が関係するかもしれません。そして気圧の変化は天候と関係し、天候は運動量と連動するかもしれません(雨の日には子供は外で遊べないので運動量が減るなど)。しかし effect modifier を評価することは可能です。Case-crossover study では通常の case-control study と同様 outcome や exposure を評価する際 bias を生じ得ます。患者さん本人の記憶が曖昧であったり、interviewer の思い入れがあったり、カルテにおける missing data などは同じ様に発生し得るからです。他 Case-crossover study の利点は case が control を兼ねるので case 発生が少ない場合には最適です。さらに小人数でも十分なパワーを発揮するので低予算で行なうことができます。

Triggering of Acute Myocardial Infarction by Heavy Physical Exertion

Mittleman MA, et al. New Engl J Med 329:1677-83,1993.

要旨

背景：過労が心筋梗塞を引き起こすと言われていながら、きちんとした研究に基く証拠はありません。そこで我々は心筋梗塞の1時間前、発症時、そして control period の運動量の関係について検討しました。

方法：心筋梗塞発症4日後、1228人の患者さんに心筋梗塞発症前26時間の運動時間、タイプ、そして強さおよび通常の運動量についてインタビューしました。新しい case-crossover study design に基き、2種類の self-matched analyses を用いて期待値と観察された重い運動量(6 or more metabolic equivalents)を比較しました。日常重い運動とうよりはむしろ運動量が少ないという場合、218人の population study に基いたデータを比較しました。

結果：4.4%の患者さんが心筋梗塞発症1時間以内に重い運動状態にありました。心筋梗塞発症前1時間に重労働をしたものでは運動量が軽い、あるいは無かったものと比較すると、relative risk (RR)は5.9 (95% CI 4.6 – 7.7) でした。1週間のうちに1回以内、1-2回、3-4回、5回以上行っていた患者さんのRRはそれぞれ107 (95% CI 67-171), 19.4 (95% CI 9.9-38.1), 8.6 (95% CI 3.6-20.5), 2.4(95% CI 1.5-3.7)でした。よって普段の運動量が多いとRRも低くなりました。重い運動から1時間以内に心筋梗塞が発生しないし、運動中から症状が出現していました。

結論：重い運動は急性心筋梗塞を誘発することが示されました。特に普段運動量が少ない人にその傾向が強く認められました。重い運動量が心筋梗塞を誘発することを理解し、日々の運動が心筋梗塞を防ぐという事実は新しい予防法につながります。

問題

- 1 . この研究における source population は何ですか？
- 2 . Case は何ですか？ Selection bias は何によって生じますか？ exposure の状態による case-ascertainment sensitivity としての selection bias を定義してください。
- 3 . この研究における exposure は何ですか？時間とともにどのように変化しましたか？
- 4 . 多くの研究で、 person-day でも十分正確であると思われます。ここでは person-time unit として何が用いられましたか？もしもあなたが同じ仮説を証明するために cohort study を行なうのであれば、 person-time をどのように設定しますか？
- 5 . それぞれの患者さんは case-crossover analysis の stratum を構成します。毎日 1 時間運動している人の運動中に心筋梗塞を発症した stratum を書き出してみてください。運動の始めからとるとして考慮するのは 2 時間です。週に 1 時間運動をする人で運動をしていないときに心筋梗塞を起こした stratum を書き出してみてください。 Hour preceding MI の行と、 other hours の行をラベルし、 strenuous exertion, Yes, No の列をラベルしてください。他の時間の数に対して、1 年の時間数をとってください。 MH summary OR の公式を書き出してみてください。もしもあなたが年間運動、非運動時間を年間運動、非運動時間相対的割合、あるいは費やした時間のオッズに置き換えても同じですか？
- 6 . 前の質問で、 Other hours を心筋梗塞に先行する 24 時間に対応する Reference hour と置き換えて Table を書きなおしてみてください。この転換によって discordant pair の 1 つを損ねてしまったのが判りますか？前の質問で検討したものと異なる解析は他にありますか？
- 7 . Case-crossover study におけるデータ収集において case-control study の control に当るものは何ですか？
- 8 . Figure 1 で、もしも梗塞前 1 時間の影響をコントロールしなかったならば、心筋梗塞発症 2 時間前の運動レベルとのリスクの関係はどのようになっていたでしょうか？
- 9 . 本研究における pair-matched analysis からどのように RR を 5.6 と計算したのでしょうか？
- 10 . 本研究において安定した個人の特徴は仮にそれが普段の運動量と関連し、心筋梗塞の危険因子であっても confounder の可能性はありません。どうしてか説明してください。同じ特徴は何故 effect modifiers になりえるのですか？
- 11 . どのような confounder が残っていますか？

12. この研究は“運動は健康によいかどうか”というより一般的な質問に対する解答になっていますか？

方法

study population

研究は22の地域病院と23の地方ケアセンターを対象に行なわれました。全部で1271人の患者さんに対して心筋梗塞発症中央値4日(0-30日)の時点でインタビューを行ないました。そのうち、43人はインタビューを終了することができず、除外しました。残る1228人(836人の男性と392人の女性)に対して1989年8月から1992年10月までの間にインタビューを行ないました。

インタビュー対象者はcoronary care unit (CCU) および患者カルテの入院記録をみることによって適しているかを同定されました。心筋梗塞の診断基準として、CK (MB)の上昇、心筋梗塞として典型的な痛みと他の症状、インタビューを行える状態にあることを条件としました。プロトコールは各施設のinstitutional review board (IRB) にて承認を得、同意は各患者さんから得られています。

Table 2. Characteristics of the study population

年齢 ± SD	62.0 ± 12.7 歳
性別	
	男性 836 (68%)
	女性 392 (32%)
既往歴	
今回が冠動脈疾患として心筋梗塞初回発作	744 (61%)
心筋梗塞の既往	352 (29%)
狭心症	308 (25%)
高血圧	542(44%)
糖尿病	232(19%)
心筋梗塞前の処方	
アスピリン	299 (24%)
カルシウム拮抗剤	288(23%)
ブロッカー	248 (20%)
アンギオテンシン変換酵素阻害薬	119 (26%)

Interview

インタビューする人はマニュアル、ビデオなどによって訓練を受け、study coordinator から feedback を受けるようにしました。インタビューを行なったもののおよそランダムに選んだ1/3に対してビデオ撮影を行ないquality controlをみています。診断のバイアスを最小限にするために、インタビューを行なった人に本研究が心筋梗塞前の運動期間を注目していることを伏せてありました。

心筋梗塞の発症した時刻と場所、経験した痛みの正常、他の症状、前年の運動量(頻度)、心筋梗塞発症前26時間以内の重い運動の強さと時間、他の可能性のある因子についてインタビューを行ないました。運動以外の因子に関してはこの論文の後に報告いたします。

運動量は一般的に受け入れられている metabolic equivalents (MET) に従い1-8点

に分類しました。MET は 70kg の成人が 1 分当り体重 1kg 当り酸素 3.5ml 消費に相当する、また 1 分間静かに座っているときに消費するエネルギーと定義されています。

MET	基準	活動の例
1	睡眠、横になってい る状態	横になってテレビをみる
2	座位	食事、読書、デスクワーク
3	非常に軽い運動	事務仕事、公園散歩、列に並んで立つ、市内を運転
4	通常の呼吸を保てる 程度の軽い運動	買物時のゆっくりとした歩行、
5	呼吸が少し早くなる 程度の中等度の運動	通常の歩行、ゴルフ
6	息が切れる程度の運 動	軽いジョギング
7	喘いだり、汗をかく 程度の重い運動	速いジョギング
8	最も強い運動	坂を登るジョギング、過酷なスポーツ

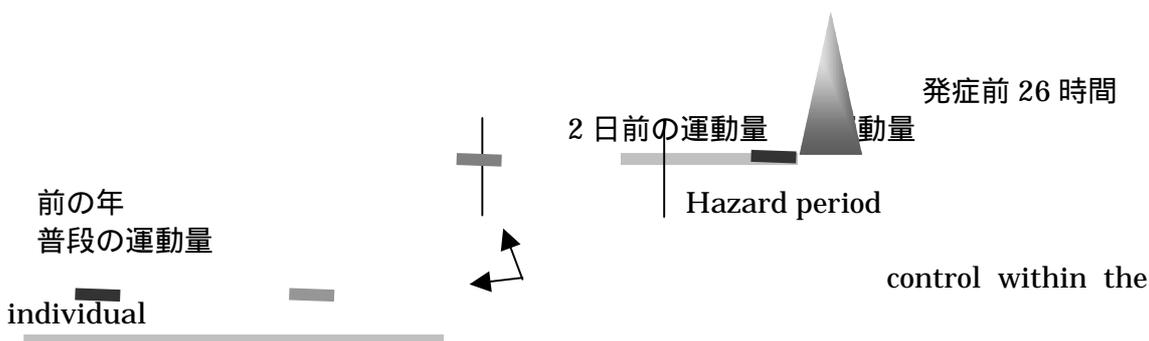
患者さんは 1 年前までの普段の運動量を聞きました。そして心筋梗塞前 26 時間の運動レベル、タイプ、タイミングを尋ねました。患者さんは対象とする期間に、運動量ピークが MET 6 を超えた場合に重い運動をした(exposure +)と判断しました。

Study design

新しい case-crossover design を開発しました。この方法は一過性のリスクファクターに暴露された後、短い hazard period を経て急性の event が発生する危険度を評価するために開発されました。

心筋梗塞発生直前 1-2 時間の hazard period が患者さんから得た 2 種類の control data と比較されました。前の年どれくらいの頻度で重い運動を行なったかと、心筋梗塞発症 2 日前同じ時間の 1-2 時間の運動量を control として比較しました。

心筋梗塞



それぞれの患者さんに対して、近所に住み、年齢が 2 歳前後と近接し、同姓である人々を 3 番目の control として選びました。彼らに対して最初に電話でインタビューを行ない、ポケットベルを持ってもらうようにしました。ポケットベルは対応する患者さんが心筋梗塞を発症したのと同じ曜日、同じ時間に鳴らし、その時の control 運動量としました。308 人の依頼した人のうち 218 人 (71%) が協力してくれました。

Statistical analysis

Case-crossover data 解析は stratified data analysis のための新しい方法です。この手の解析では、同じ患者さんで case control の contrast をつけるのが特徴です。

Hazard period に観察された運動量は、その患者さんの過去の運動量や近所の人から抽出した control と比較して、relative risk (RR)を算出しました。期待された運動量は以下の3つの方法によって評価しました。(1) その患者さんの年間を通しての重い運動の頻度(週1回など)、(2) 心筋梗塞発症2日前の重い運動の頻度、(3) 近隣の人の重い運動の頻度。運動量はその年に重い運動に費やした頻度と期間を掛けることにより person-time として算出しました。Unexposed person-time は1年間の時間から運動量の person-hours を引いたものです。

心筋梗塞発症2日前の運動量との比較の際には matching case-control study と同様に行ないました。Concordant/discordant を調べる代わりに、ペアはそれぞれの患者さんの hazard period と control period の2つからなり、重い運動への concordant / discordant pair として考慮しました。95% CI と 2 sided p value は Binomial distribution に基いた exact method により計算されました。

心筋梗塞前の運動量は近所の人との運動量と比較されました。このデータは患者さんの普段の運動が心筋梗塞を起こさなかった人々と異なるかどうかについて調べるために行なわれました。

諸々の因子による relative risk の調整は運動量の違いから作った subgroup によって成されました。Subgroup の homogeneity を調べるため chi-square test を行ないました。重い運動から心筋梗塞発症までの時間を induction time として評価するために、relative risk は心筋梗塞発症前1時間を induction time として含めて考えました。

結果

心筋梗塞発症前1228人の患者さんのうち54人(4.4%)が重い運動をしていました。Hazard period 中に行なっていた運動の種類はものを持ち上げたり、押したりといった等張性運動が多い傾向にありました。重い運動で発症した患者さんの82%が運動中より症状を呈していました。

普段の重い運動量と発症前の重い運動量の比較

重い運動の普段の頻度に対して、重い運動直後に心筋梗塞を発症する relative risk は5.9 (95% CI 4.6 – 7.7)でした。心筋梗塞発症1時間前重い運動量をコントロールした後、2-5時間前の1時間刻みの relative risk は1と変わりませんでした。このことより induction time は1時間以内であることが予想されました。よって全ての解析は one hour hazard period で行ないました。

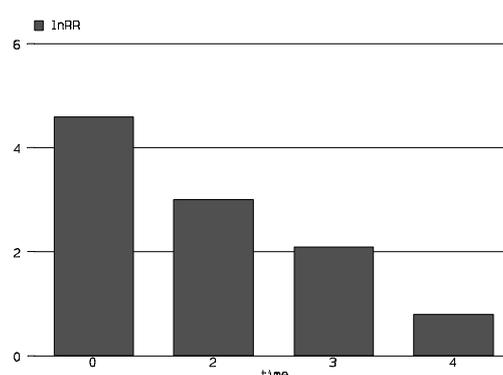
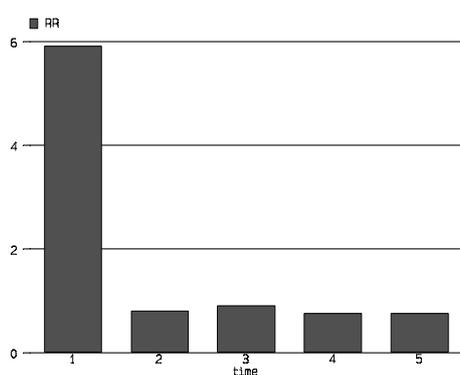


Figure 1

Figure 2

左図は横軸を心筋梗塞発症の何時間前に運動を行なったかを示しており、縦軸は普段の control period と比較した際の心筋梗塞発症 relative risk です。心筋梗塞発症 1 時間以内の運動が心筋梗塞発症と関係しているのがわかります。右図は普段運動程度を横軸に、縦軸はその普段の運動量に対する心筋梗塞発症の relative risk を log scale で示してあります。MET scale で 1 = 0, 2 = 1 - 2, 3 = 3 - 4, 5 = 5<= に対応しています。普段運動していないといかに心筋梗塞を発症しやすいかが理解できます。

Table 3. Relative risk of onset of myocardial infarction (MI) within one hour after heavy physical exertion, according to patients' characteristics

	人数	発症 1 時間前に運動をしていた人数	RR (95% CI)
全員	1228	54	5.9 (4.6 - 7.7)
普段の重い運動量			
<1 回/週	1027	19	107 (67 - 171)
1 - 2 回/週	68	10	19.4 (9.9 - 38.1)
3 - 4 回/週	40	6	8.6 (3.6 - 20.5)
>=5 回/週	93	19	2.4 (1.5 - 3.7)
年齢 (歳)			
<50	227	21	5.7 (3.7 - 8.8)
50 - 69	629	26	5.4 (3.7 - 7.8)
>=70	372	7	12.7 (6.0 - 27.2)
性別			
男性	836	50	5.9 (4.5 - 7.7)
女性	392	4	7.1 (2.1 - 23.5)
糖尿病			
あり	232	7	18.9 (7.4 - 47.7)
なし	996	47	5.4 (4.1 - 7.2)
狭心症			
あり	308	5	3.7 (1.6 - 8.9)
なし	920	49	6.3 (4.8 - 8.4)
高血圧			
あり	542	17	5.2 (3.2 - 8.2)
なし	686	37	6.4 (4.7 - 8.8)
肥満			
あり	833	35	5.7 (1.7 - 7.4)
なし	380	19	6.5 (5.0 - 8.8)
心筋梗塞の既往			
あり	352	35	5.7 (1.7 - 7.4)
なし	857	19	6.5 (5.0 - 8.8)
刺激薬の使用			
あり	248	5	4.2 (1.8 - 9.9)
なし	980	49	6.2 (4.7 - 8.2)
アスピリン使用			
あり	299	5	4.3 (1.7 - 10.9)

なし	929	49	6.2 (4.7 – 8.1)
----	-----	----	-----------------

上の表で、同じ変数内での比較において有意(chi-square test for homogeneity)であるのは普段の運動量のみでした。

2 日前の重い運動量と発症前の重い運動量の比較

標準的matched-pair 解析で、心筋梗塞発症 2 日前は運動をしていませんでしたが、発症直前には重い運動をしていた患者さんは 50 人、一方 2 日前は重い運動をしていたのに発症当日は運動をしていなかった人は 9 人いました。2 日前も発症日も運動していた人は 4 人でした。この結果より心筋梗塞のrelative risk は 5.6 ($f_{10}/f_{01} = 50/9 = 5.6$)(95% CI 2.7 – 12.8) でした。

近所の人と比較した際の重い運動の頻度

マッチングを行なった case の 10 人は重い運動を行っていましたが、マッチングした control 218 人ではその時間 (ポケットベルを鳴らした時間) に重い運動をしていた人は誰もいませんでした。よって RR の point estimate は無限大ですが、95%CI の下限は 2.2 でした。このことによって心筋梗塞前の運動量が普通の人と比較して多かったことが証明されました。

普段の運動頻度による relative risk の修飾

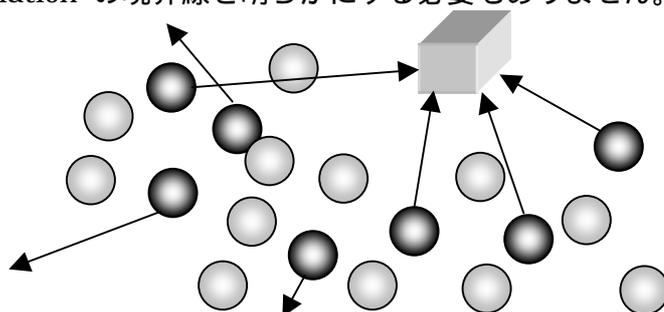
週 1 回以下の運動頻度の患者さんでは、梗塞発症直前の重い運動はリスクを 107 (95% CI 67 – 171)倍にまで押し上げます。一方週の 5 回以上運動していた人は僅か 2.4 (95% 1.5 – 3.7)倍でした。

我々は心筋梗塞の relative risk を修飾する可能性のあるものを調べてみました。糖尿病を持つ患者さんで、非糖尿病の患者さんと比較して重い運動後の心筋梗塞発作の頻度がより高くなっていました。70 歳以上の老人では普段の運動量が少なかったために十分な傾向を認めることができませんでした。他、性、肥満、高血圧、狭心症、過去の心筋梗塞の既往には影響されませんでした。

問題

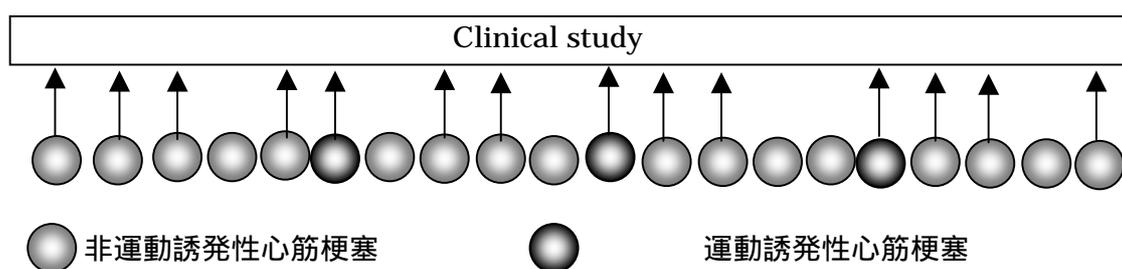
1. この研究における source population は何ですか？

参加病院の手の届く地域(catchment population)です。参加病院は 22 の地域病院、23 の地方ケアセンターでした。Cases はその catchment population に含まれていたため、cases となりえたのです。状況は case-control study と全く異なります。患者さん達がどの病院を受診するかは自由であるため、それぞれの病院のカバーする catchment population を定義することはできません。しかし Case-crossover study では control を cases が発生した source population から抽出する努力をする必要がないので、あえて source population の境界線を明らかにする必要もありません。



2. Case は何ですか？ Selection bias は何によって生じますか？ exposure の状態による case-ascertainment sensitivity としての selection bias を定義してください。

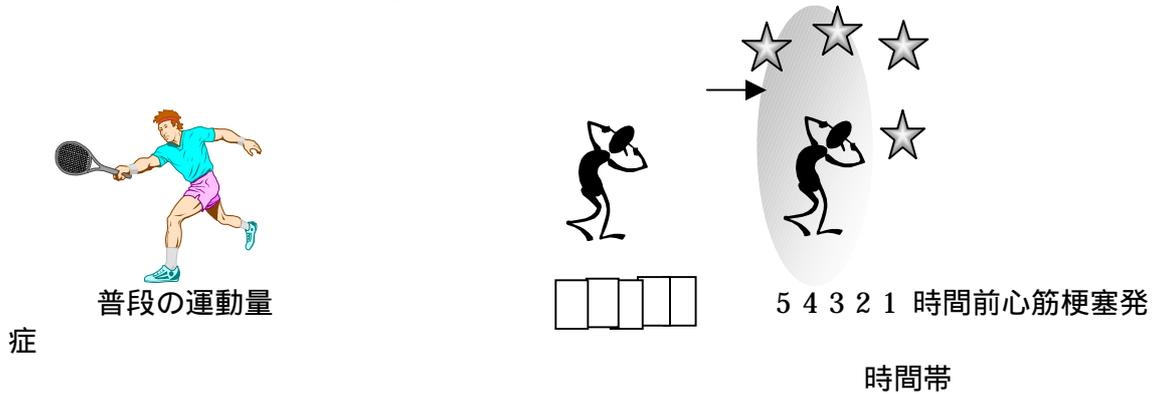
Cases は続けて病院に入院した患者さんです。Selection bias は運動誘発性心筋梗塞患者さんが通常より多く、あるいは少なく本研究に組み入れられていたとすると生じます。これは例えば 100%連続的に患者さんを研究に入れないと発生しうるかもしれません。例えば、救急室で間違って運動誘発性心筋梗塞をより多く研究対象に登録してしまうような場合です。



selection bias を避けるためには入院した症例をもらさず全て研究に組み入れることが重要です。

3. この研究における exposure は何ですか？時間とともにどのように変化しましたか？

Exposure は過去の運動です。時間毎に exposure が変化することが特徴です。Figure 1 では心筋梗塞発症前重い運動を行った時間を検討しています。また心筋梗塞発症の時間帯も解析すべき exposure の要素です。Table 3 にあるその他の患者要素も時間とともに変化しえるかもしれません。



4. 多くの研究で、person-day でも十分正確であると思われます。ここでは person-time unit として何が用いられましたか？もしもあなたが同じ仮説を証明するために cohort study を行なうのであれば、person-time をどのように設定しますか？

Person-time unit として hour が用いられています。Cohort study の場合、その population 中のそれぞれの人のそれぞれの時間を同定し、運動状態、発症時間、患者さんの特徴などで分類します。しかし、exposure が case において経時的に変化しない場合には case-crossover study を行なうことはできません。

5. それぞれの患者さんは case-crossover analysis の stratum を構成します。毎日 1 時間運動している人の運動中に心筋梗塞を発症した stratum を書き出してみてください。運動の始めからとるとして考慮するのは 2 時間です。週に 1 時間運動をする人で運動をしていないときに心筋梗塞を起こした stratum を書き出してみてください。Hour preceding MI の行と、other hours の行をラベルし、strenuous exertion, Yes, No の列をラベルしてください。他の時間の数に対して、1 年の時間数をとってください。MH summary OR の公式を書き出してみてください。もしもあなたが年間運動、非運動時間を年間運動、非運動時間相対的割合、あるいは費やした時間のオッズに置き換えても同じですか？

もしも毎日 1 時間運動をしたとすると、induction period として 1 時間考慮しますから、合計 2 時間と考えます。1 年間ですから $2 \times 365 = 730$ 時間 (person-hours \times 1 person) が at risk と考えられます。一方 not at risk の時間は $24 \times 365 - 730 = 8030$ person hours です。もしも 1 週間で 1 時間としますと、 $2 \times 52 \text{ weeks} = 104$ person hours at risk ということになります。Not at risk は $24 \times 365 - 104 = 8656$ person hours となります。

	毎日運動をしている	
	Yes	No
心筋梗塞	1	0
Person-hours	730	8030

	週 1 回運動をしている	
	Yes	No
心筋梗塞	1	0
Person-hours	104	8656

Mantel-Haenszel

それぞれの患者さんに対して上のような表を作成し、Mantel-Haenszel にて合計します。ある患者さん i の at risk person-hours を Y_i 、not at risk の person-time を N_i 、とします。 $Y_i + N_i$ は常に 8760 hours で、これを T とします。そして重い運動に引き続いて心筋梗塞を起こした患者さんの数を a 、重い運動をしていないのに心筋梗塞を発症した患者さんの数を b とします。

$$RR = \{ [a \times N_i / T] \} / \{ [b \times Y_i / T] \}$$

T はキャンセルされてしまい、not at risk で心筋梗塞を発症した人の person-hours の合計で at risk で心筋梗塞を発症した人の person-hours の合計を割ったものになります。

6. 前の質問で、Other hours を心筋梗塞に先行する 24 時間に対応する Reference hour と置き換えて Table を書きなおしてみてください。この転換によって discordant pair の 1 つを損ねてしまったのが判りますか？前の質問で検討したものと異なる解析は他にありますか？

以下の 4 つのパターンが考えられます。

	重い運動	
	Yes	No
Hours preceding MI	1	0
Reference hours	1	0

普段重い運動をしていて、梗塞発症前も運動をしていた。

	重い運動	
	Yes	No
Hours preceding MI	0	1
Reference hours	1	0

普段重い運動をしていたが、梗塞発症前には運動をしていなかった。

	重い運動	
	Yes	No
Hours preceding MI	1	0
Reference hours	0	1

普段重い運動をしておらず、梗塞発症前に限って運動をしていた。

	重い運動	
	Yes	No
Hours preceding MI	0	1
Reference hours	0	1

普段重い運動をしておらず、梗塞発症前も運動をしていなかった。

我々は「普段重い運動をしておらず、梗塞発症前に限って運動をしていた。」 f_{10} が多く、「普段重い運動をしていたが、梗塞発症前には運動をしていなかった。」 f_{01} が少なければ、運動と梗塞発症の関係が強まります。Case-control study における matching の要領で、

$$RR = f_{10}/f_{01}$$

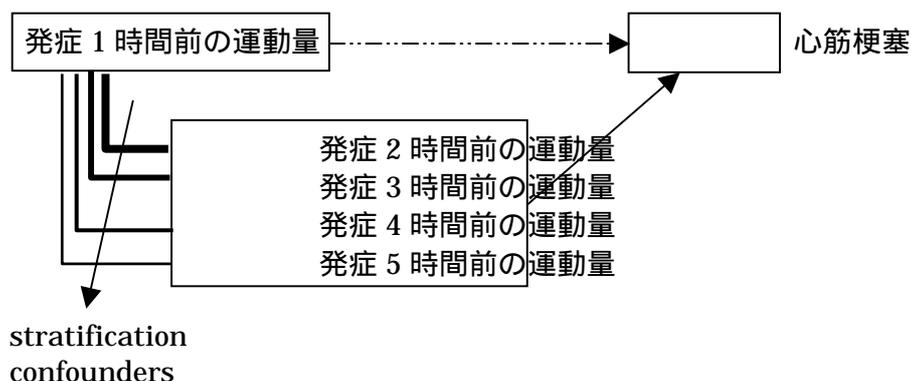
これも summary OR を算出する 1 つの方法です。

7. Case-crossover study におけるデータ収集において case-control study の control に当るものは何ですか？

Case の reference hours 中の運動量が control に匹敵します。Case-crossover study でも case-control study でも、exposure status を知るために用います。Matching することによりその効率を高めることができるのは、case-control study でも case-crossover study でも同じです。

8. Figure 1 で、もしも梗塞前 1 時間の影響をコントロールしなかったならば、心筋梗塞発症 2 時間前の運動レベルとのリスクの関係はどのようになっていたでしょうか？

時間毎の運動量は運動している可能性があります。例えばテニスやスキーをしていれば、2-3時間の連続した運動になるかもしれません。もしも梗塞発症に最も近い1時間のみが心筋梗塞発症に関連していて、それより前の時間の運動は関係ないとします。この状態において梗塞前の運動量と reference hours の比較を crude data で行なうと confounding となります。これは multivariate analysis による stratification により調整可能です。



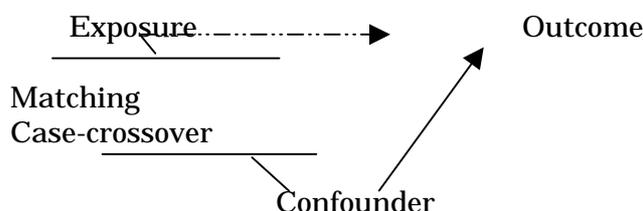
9 . 本研究における pair-matched analysis からどのように RR を 5.6 と計算したのでしょうか？

文章より

普段運動をしていないのに梗塞発症前運動をしていた患者さんは 50 人、一方普段運動をしているのに梗塞発症前運動をしていなかった患者さんは 9 人でした。よって $OR=50/9 = 5.6$ です(問題 6 を参照)。

10 . 本研究において安定した個人の特徴は仮にそれが普段の運動量と関連し、心筋梗塞の危険因子であっても confounder の可能性はありません。どうしてか説明してください。同じ特徴は何故 effect modifiers になりえるのですか？

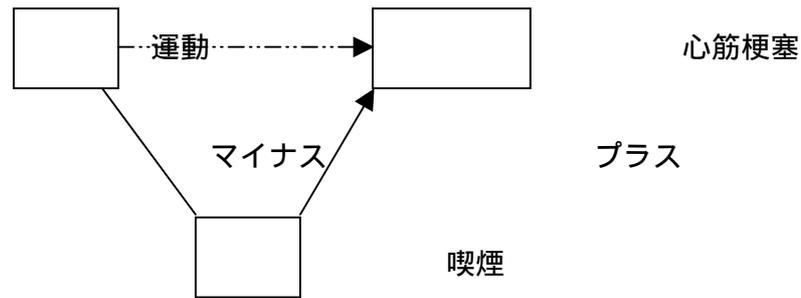
Case-crossover study では、同じ個人内で昔と今といった形で対比するので、時間を超えて安定なものであれば confounder とはなりません。糖尿病などの個人の特徴によって層化が可能であり、exposure effect はこれらの特徴によって層化して検討することができます。これはマッチングファクターについても同様です。これらの特徴を直接検討することはできませんが、effect modification という形で検討することはできます。



Exposure と confounder の関係は confounder が時間とともに変化しない性格である限り case-crossover design において立ち切ることができますが、まだ outcome との関係は残っています。

11. どのような confounder が残っていますか？

Case-crossover study において exposure は時間の経過とともに変化するのが特徴です。同一患者で比較する場合には一般的な confounder は早い時間の経過とともに変化しないため、case-crossover study では問題となりませんが、exposure の変化と連動するような因子は confounder になり得ます。例えば運動中喫煙をしないとすると、negative confounder として働くため、運動による心筋梗塞誘発効果は過少評価されま



12. この研究は“運動は健康によいかどうか”というより一般的な質問に対する解答になっていますか？

いいえ。本論文のデータは患者さんの運動リスクの相対的变化を述べているだけなので、非運動時の baseline risk や運動時、非運動時を含む期間中の cumulative risk について直接推論することはできません。

コメント

「運動は心筋梗塞の誘引となる」は医学の常識のようにも思いますが、この論文が報告されたのは 1993 年で、比較的最近の話です。そしてこの論文では普段運動不足の人が急に運動をすると心筋梗塞を発症しやすいとことを指摘しています。温故知新という言葉があてはまるかどうかはわかりませんが、我々の身の周りに今まで常識とされている事が科学的に証明されていないことも多々あるのではないのでしょうか？