

# 急性心筋梗塞発症に対する 気象要因の多変量解析およ び梗塞発症の日内リズムの 検討

# Multivariate analysis of meteorological factors and evaluation of circadi- an rhythm: Their relation to the occurrence of acute myocardial infarction

平沢 邦彦  
館田 邦彦  
柴田 淳一  
横山 紘一\*

Kunihiko HIRASAWA  
Kunihiko TATEDA  
Junichi SHIBATA  
Kouichi YOKOYAMA\*

## Summary

We statistically analysed the occurrence of acute myocardial infarction (AMI) in relation to meteorology and circadian rhythm. The study subjects included 581 patients with AMI in Asahikawa observed for the last 10 years, and 177 in Yamagata observed for the past three years.

Monthly fluctuations of AMI occurrence were not statistically significant. The expected frequency of AMI estimated by grading meteorological factors every 5°C from maximum to minimum temperatures did not correlate with the real frequency. A relatively cold period was defined as a term during which mean atmospheric temperature was below 0°C in Asahikawa and below 3°C in Yamagata. Canonical discriminatory analyses were made of 10 meteorological factors between days with and without AMI occurrences during a 10-year term in Asahikawa; and between days with and without outdoor occurrences. To compare regional difference, the same analysis was performed during a three-year cold period in Yamagata. Correlations among the three analyses were negligible (0.03%, 1.53% and 0.97%, respectively); thus, the days on which AMI occurred could not be identified with the 10 meteorological factors.

Circadian rhythm of two cycles/day was recognized concerning the time of occurrence by power spectral analysis in 562 patients in Asahikawa, in whom the time of onset of AMI was recorded.

It was concluded that there are no external meteorological risk factors for the occurrence of AMI. However, the intrinsic biological rhythm supposedly participates in triggering the occurrence of AMI as an intrinsic transient risk factor.

## Key words

Myocardial infarction  
rhythm

Transient risk factor

Meteorology

Multivariate analysis

Circadian

市立旭川病院 内科  
旭川市金星町1丁目 (〒070)  
\*山形県立中央病院 内科  
山形市桜町7-17 (〒990)

Department of Internal Medicine, Asahikawa City  
Hospital, Kinseicho 1, Asahikawa 070  
\*Department of Internal Medicine, Yamagata Prefec-  
tural Central Hospital, Sakuramachi 7-17, Yamagata  
990

Received for publication May 1, 1989; accepted October 24, 1989 (Ref. No. 36-158)

## はじめに

1986年の我が国の死因統計によると、心疾患の死因別頻度(18.8%)は悪性新生物のそれ(25.0%)に次いで高い。そのうち虚血性心疾患、すなわち急性心筋梗塞およびその他の虚血性心疾患(死因分類番号51, 52)による死亡率は、1986年で人口10万対41.1であり、したがって年間約5万人の虚血性心疾患死亡者がいることになる<sup>1)</sup>。

急性心筋梗塞は虚血性心疾患の中では最も重篤な疾患の一つであるが、その成因は硬化し狭窄した冠動脈の粥腫破綻と、血栓形成による急性閉塞であるといわれる。冠動脈の急性閉塞を惹起する直接的な機序についてはまだ議論の余地があるが、心筋梗塞剖検例の大部分に冠動脈内血栓が認められることから<sup>2)</sup>、血栓形成に関係する血小板凝集能、antithrombin activityなどが、心筋梗塞発症のtriggerになっていると考えられる。さらに血圧、冠血管攣縮性(coronary vasospasticity)、catecholamineなども寄与し得る因子である。

寒冷暴露はcatecholamineの放出を介して血圧上昇や血管収縮などを起こし、生体外環境因子として、間接的に冠血管閉塞を起こす可能性がある。External transient risk factorとして、寒冷期における気象要因が急性心筋梗塞発症に関係するか否かを調べる目的で、寒冷地域である旭川と山形の基幹病院における心筋梗塞患者の発症日を調べ、発症日の種々の気象要因について多変量解析を行った。

一方、血栓形成に関係する前述の諸因子は、いずれも生体内リズムを持っているといわれる<sup>3-6)</sup>。そこで今回の研究では、これらの諸因子が生体内環境因子(intrinsic transient risk factor)として作動するか否かを検討するため、急性心筋梗塞の発症時間に生体内リズムのような周期性があるかという考案方法に基づいて、パワースペクトル解析を行った。

## 対 象

### 1. 急性心筋梗塞発症に対する気象要因の多変量解析

以下に記述するA~Cのすべてを満たすか、Dが確認されたものを、急性心筋梗塞と診断した。

A) 30分以上持続する胸部重圧感などの臨床症状を持つ。B) 心電図でQ波, ST上昇, 冠性T波などの虚血性所見が時間的变化とともに出現する。C) MB-CK, CPK, GOT, LDHなど、心筋逸脱酵素が正常域の3倍以上に上昇し、かつその上昇が発症後の時間的変動とともに出現する。D) 剖検で新鮮な局在性心筋壊死巣を認める。

旭川のデータに関しては、1976年から10年間の間に市立旭川病院のcoronary care unitに入院した急性心筋梗塞患者中、上記の診断基準を満たしたものは686例であった。今回の研究では寒冷の心筋梗塞発症に対する影響を調べるため、気象条件が異なる地域での発症例を除外し、上川盆地内(旭川市と愛別・当麻・比布・鷹栖・東川・東神楽の各町のいずれかの場所)で発症し、かつ発症日が明瞭な581例(男423例, 女158例, 30~88歳, 平均年齢63.4歳)を対象として抽出した。

山形のデータに関しては、山形県立中央病院に1983年から1985年までの3年間に入院し、上記の急性心筋梗塞診断基準を満たした177例(男123例, 女54例, 28~88歳, 平均年齢63.8歳)を対象とした。

気象庁のデータ<sup>7)</sup>を参考にし、心筋梗塞発症に対する寒冷の影響を検討する項では「寒冷期」の定義を、旭川では平均気温が0°C以下となる11月7日から4月16日まで、山形では平均気温が3°C以下となる12月9日から3月19日までの期間とした。

次にこの定義に従い、2地域の対象寒冷期間中に心筋梗塞の発症があった日(旭川268日:A1群とする, 山形46日:C1群とする)を抽出した。なお、各群で同一日に2例以上発症していた場合はその日の重複抽出を避けた。さらに旭川のデー

タでは、寒冷が直接身体に影響を与える条件下での発症日を取り上げる目的で、対象寒冷期間中に屋外で心筋梗塞発症のあった37日をB1群とした。

比較検討のためA1, B1, C1群とそれぞれ同一の対照寒冷期間中で、心筋梗塞の発症者がいなかった日の中から、対応する群と同一の日数を無作為抽出し、おのおのA2, B2, C2群とした。

2. 急性心筋梗塞発症の日内リズムの検討

旭川を含む上川盆地内で発症し、かつ発症日が明瞭な上述の581例から、無痛性急性心筋梗塞、狭心発作の重積から心筋梗塞に移行したため発症時刻を確定できない症例、あるいは問診が全く不可能な症例を除外した562例を対象とした。なお、患者(患者に意識のない場合は傍らに居た者)から発症直前の状況を問診し、30分以上持続する胸部自覚症状が始まった時刻を急性心筋梗塞発症時刻とした。

方 法

1. 急性心筋梗塞発症に対する気象要因の多変量解析

1. 1ヵ月を30.44日に補正し、旭川の対象581例と山形の対象177例の月別心筋梗塞発症頻度の変動について、それぞれ $\chi^2$ 検定を行った。

2. 旭川と山形の各対象期間において、5°C毎の最高気温と最低気温の度数(日数)を調べ、{総対象例数×日数÷対象期間総日数}の式より5°C毎の心筋梗塞発症期待値を求め、それに対し、5°C毎気温別の心筋梗塞実例発症数の間で $\chi^2$ 検定を行った。

3. 気象庁のデータ<sup>7)</sup>より、 $X_1$ :平均気圧、 $X_2$ :平均気温、 $X_3$ :前日の平均気温との差、 $X_4$ :最高気温、 $X_5$ :最低気温、 $X_6$ :気温の日内較差、 $X_7$ :前日の最高気温との差、 $X_8$ :前日の最低気温との差、 $X_9$ :前日の気温日内較差との差、 $X_{10}$ :平均湿度の10項目を取り上げた。パーソナルコンピューターにA1群の気象10項目の相関行列を入力し、主成分分析<sup>8)</sup>を行った。主成分分析の後、固有値が1.0以上の因子の固有ベクトルを直交回

転(Geomax法)し、回転後の因子負荷が0.7より大きい項目を各固有ベクトルから抽出した。次に、対応するA1—A2, B1—B2, C1—C2群の間でパーソナルコンピューターを用いて気象10項

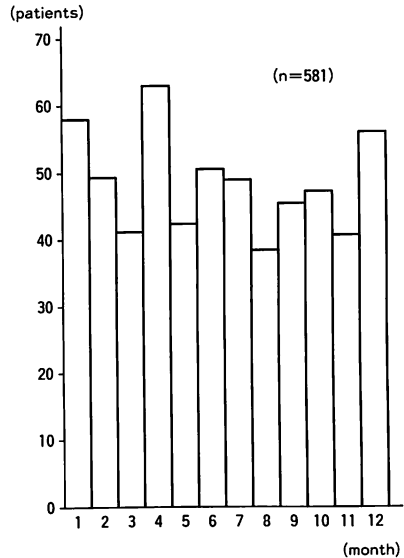


Fig. 1. Monthly frequency of acute myocardial infarction from 1976 to 1985 in Asahikawa (n=581).

Every month is adjusted so as to have 30.44 days.  $\chi^2=13.0$  ( $p>0.05$ ).

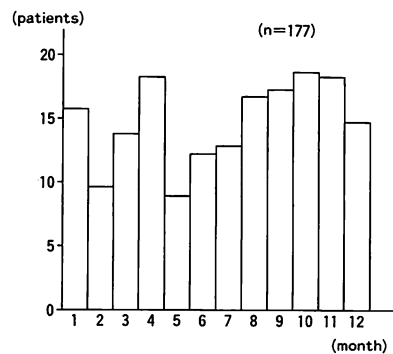


Fig. 2. Monthly frequency of acute myocardial infarction from 1983 to 1985 in Yamagata (n=177).

Every month is adjusted so as to have 30.44 days.  $\chi^2=8.4$  ( $p>0.05$ ).

目の正準判別分析<sup>9)</sup>を行い, 判別式および相関比を求めた.

2. 急性心筋梗塞発症の日内リズムの検討

心筋梗塞発症時刻別頻度の統計学的解析を行うため, 24時間を2時間毎の12ブロックに分け, 発症者数の変動について $\chi^2$ 検定を行った. また10年間の時刻別発症者数について各年毎にまとめ, 10年間合計120ブロックのデータについて, パーソナルコンピュータにより自己相関分析を行い, その値からパワースペクトル解析<sup>10)</sup>を行った.

結 果

1. 急性心筋梗塞発症に対する気象要因の多変量解析

1. 旭川の581例と山形の177例における月別

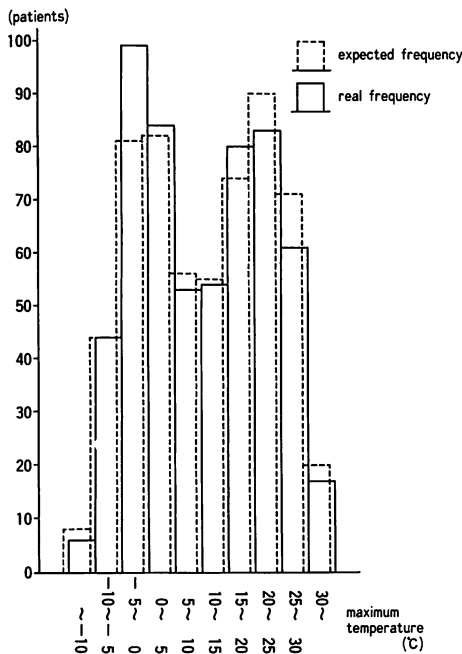


Fig. 3a. The expected frequency and real frequency of acute myocardial infarction from 1976 to 1985 in Asahikawa (n=581).

Maximum temperatures are classified by 5°C.  $\chi^2=7.6$  ( $p>0.05$ ).

急性心筋梗塞発症頻度ヒストグラムを Fig. 1 および Fig. 2 に示したが, それぞれ  $\chi^2=13.0, 8.4$  ( $p>0.05$ ) となり, 月別に変動する傾向は認められなかった.

2. 5°C 毎の最高および最低気温別に, 心筋梗塞発症期待値と実例発症数のヒストグラムを Figs. 3a, 3b (旭川) と Figs. 4a, 4b (山形) に示す.  $\chi^2$  検定の結果は, 旭川で  $\chi^2=7.6, 7.7$  ( $p>0.05$ ), 山形で  $\chi^2=11.5, 4.3$  ( $p>0.05$ ) と, ともに期待値と実例発症数との間に頻度の差を認めなかった.

3. A1 群における主成分分析では, 固有値が 1.0 以上の因子が 3 個認められた. この 3 因子の固有ベクトルを直交回転 (Geomax 法) した後の因子負荷を Table 1 に示したが, 因子負荷が 0.7 以上のものは, 平均気温, 最高気温, 最低気温,

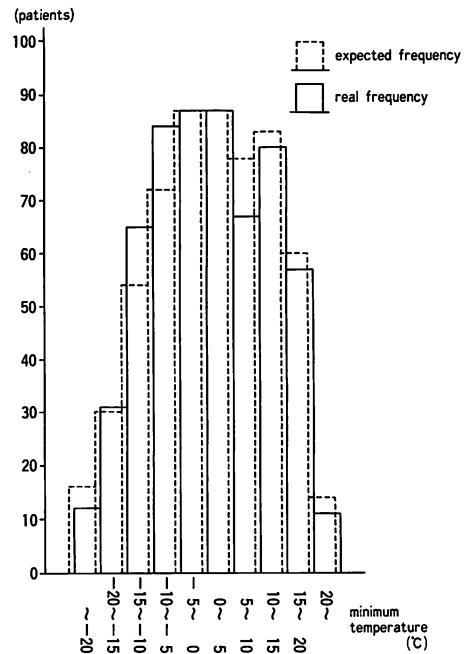


Fig. 3b. The expected frequency and real frequency of acute myocardial infarction from 1976 to 1985 in Asahikawa (n=581).

Minimum temperatures are classified by 5°C.  $\chi^2=7.7$  ( $p>0.05$ ).

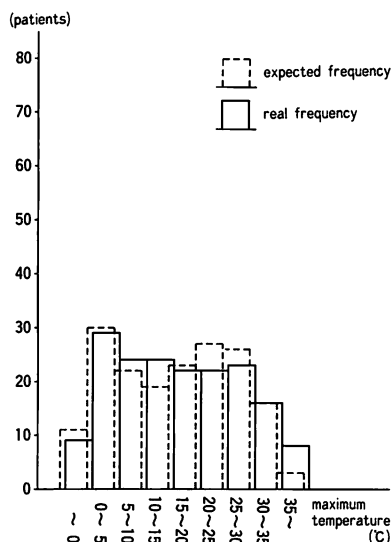


Fig. 4a. The expected frequency and real frequency of acute myocardial infarction from 1983 to 1985 in Yamagata (n=177).

Maximum temperatures are classified by 5°C.  $\chi^2=11.5$  ( $p>0.05$ ).

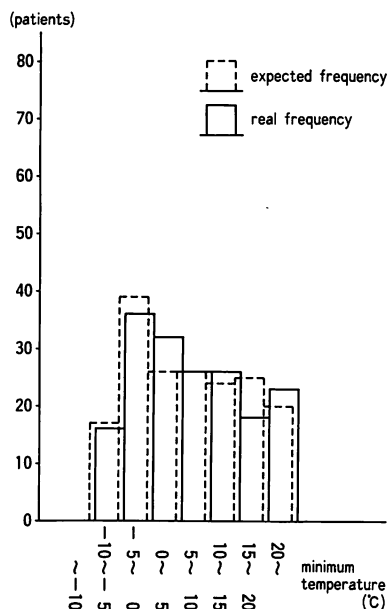


Fig. 4b. The expected frequency and real frequency of acute myocardial infarction from 1983 to 1985 in Yamagata (n=177).

Minimum temperatures are classified by 5°C.  $\chi^2=4.3$  ( $p>0.05$ ).

Table 1. Eigenvalues and factor loadings of 3 factors after Geomax's orthogonal rotation following principal component analysis of 10 meteorological items

Items	Factors		
	I	II	III
Mean atmosph.	-0.410	0.080	0.469
Mean temp.	<u>0.749</u>	0.390	0.347
Δ mean temp.	0.025	<u>0.783</u>	0.393
Max. temp.	0.415	0.273	<u>0.753</u>
Min. temp.	<u>0.934</u>	0.249	0.401
Temp. differ.	-0.664	0.393	0.037
Δ max. temp.	-0.120	<u>0.886</u>	0.305
Δ min. temp.	0.309	0.454	0.434
Δ temp. differ.	-0.488	0.353	-0.214
Mean moist.	0.392	0.406	-0.753
Eigenvalue	3.490	2.217	1.290

前日の平均気温との差, 前日の最高気温との差, の5気象項目であった。

正準判別分析によって得られた判別式は, A 1—A 2 群間では

$$Z_1 = -0.0010X_1 - 0.0009X_2 - 0.0010X_3 + 0.0017X_4 + 0.0018X_5 + 0.0015X_6 + 0.0004X_7 + 0.0003X_8 + 0.0005X_9 + 0.0003X_{10} - 0.3437$$

B 1—B 2 群間では

$$Z_2 = -0.0007X_1 - 0.0006X_2 - 0.0006X_3 - 0.0005X_4 + 0.0018X_5 + 0.0017X_6 + 0.0015X_7 + 0.0015X_8 + 0.0004X_9 + 0.0004X_{10} - 0.4818$$

C 1—C 2 群間では

$$Z_3 = -0.0001X_1 + 0.0013X_2 + 0.0010X_3 + 0.0012X_4 - 0.0004X_5 + 0.0021X_6 + 0.0020X_7 + 0.0020X_8 + 0.0022X_9$$

$$-0.0000X_{10}-1.1197$$

であった。またこれらの判別式から得られた相関比はそれぞれ  $\eta^2=0.03\%$ ,  $1.53\%$ ,  $0.97\%$  であった。

## 2. 急性心筋梗塞発症の日内リズムの検討

**Fig. 5** に対象 562 例の急性心筋梗塞発症時刻別頻度を示す。最大度数は 20~22 時発症の 69 例, 最小度数は 4~6 時発症の 29 例であった。

8~12 時と 20~24 時に大きい peak を形成し, また 4~6 時と 16~18 時は trough となって全体に朝と夜の二峰型分布が認められた。各ブロックの度数変動については,  $\chi^2=39.0$  で有意 ( $p<0.01$ ) であった。

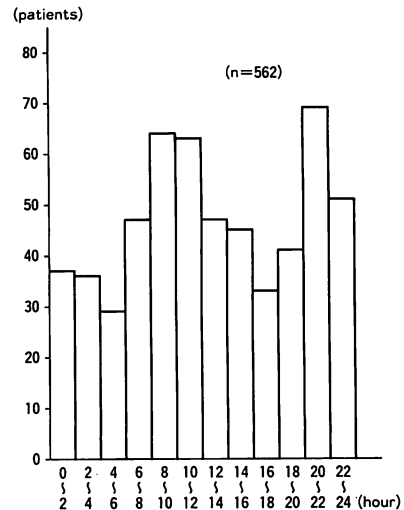
**Fig. 6** に 10 年間の各年の 2 時間毎梗塞発症度数を示す。これら 120 ブロックのデータを自己相関分析して, パワースペクトル解析を行った。縦軸にパワー, 横軸に cycle/day をとると, **Fig. 7** に示すように 2 cycles/day に最大のパワーが認められた。

## 考 索

### 1. 急性心筋梗塞発症に対する気象要因の多変量解析

寒冷暴露試験において, 冠血管抵抗は増大し, Ht, 血小板数, 血液粘稠度は増加する<sup>11,12)</sup>。また北欧圏などの高緯度地域では, 冬期間の急性心筋梗塞の発症数や死亡率が夏期間に比して有意に高く, 季節変動が認められる<sup>13~16)</sup>。このように, 気温の低いときに急性心筋梗塞の発症数や死亡率が高いとする報告もあるが<sup>17~19)</sup>, 気温が心筋梗塞の発症や死亡率に関与しないという報告もあり<sup>15,20,21)</sup>, 一定した結論は得られていない。

本研究では我が国の寒冷地域における気象要因を検討したが, 旭川は過去 10 年間の最高, 最低気温がそれぞれ  $35.5^{\circ}\text{C}$  と  $-29.0^{\circ}\text{C}$  で寒暖の差が大きく, また  $-41.0^{\circ}\text{C}$  の我が国の最低気温記録を持つ都市である。山形も東北の内陸部で比較的寒暖の差が大きい都市である。しかし, 月別心筋梗塞発症頻度では, 旭川, 山形ともに  $\chi^2$



**Fig. 5. Bihourly frequency of acute myocardial infarction by the time of onset (n=562).**

The value of chi square is  $\chi^2=39.0$  ( $p<0.01$ ).

検定で有意差がなく, 心筋梗塞の発症に季節変動は認められなかった。次に, 心筋梗塞を発症した日の最高気温や最低気温が関連するか否かを, 旭川の 10 年間と山形の 3 年間の気温を  $5^{\circ}\text{C}$  毎に分け, 各気温帯における心筋梗塞の発症期待値と実例発症数とを比較することで検討したが, 寒暖の程度による発症頻度の変化傾向は認められなかった。

本研究では 10 個の気象項目から少数の要因を探索するため, 主成分分析法を使用した。気象 10 項目は 3 つの主成分にまとめられ, その主だった構成項目は, 平均気温や最低気温などの 5 項目であることが判明した。しかし正準判別分析で得られた相関比は著しく低く, 今回の気象 10 項目によって, 寒冷期の心筋梗塞発症日と非発症日とを判別することは難しいという結果を得た。また, 旭川のデータでは外気温の影響を直接受ける寒冷期屋外発症例を別個に分析し, 地域較差や暖房設備の違いによる影響を考えて山形の症例も分析したが, 同様の結果を得た。

寒冷前線の通過や寒冷暴露の 1 日以上後の影響

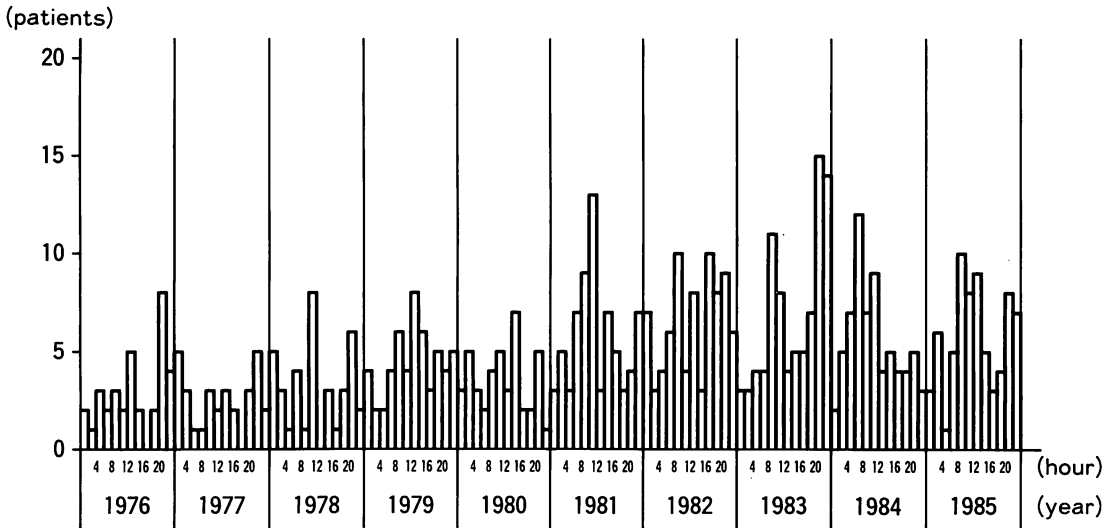


Fig. 6. Bihourly frequency of acute myocardial infarction by the time of onset from 1976 to 1985 (n=562).

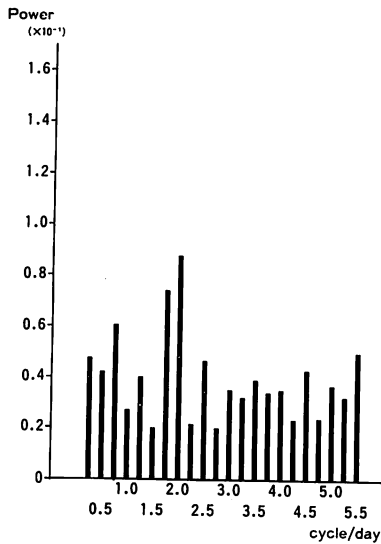


Fig. 7. Power spectral analysis of bihourly frequency of acute myocardial infarction during a 10-year term (n=562).

については、今回の研究では検討していないが、気象、とりわけ寒冷が心筋梗塞発症に external transient risk factor として関与していないとい

う結果は、我が国の住宅の暖房設備が最近一層充実してきたこと、旭川と山形の寒冷の程度が北歐諸国のそれより暖徐なことなども加味して考える必要がある。

2. 急性心筋梗塞発症の日内リズムの検討

かつて本邦では急性心筋梗塞の発症が夜に多いという成績から、昼から夜にかけての気候条件の変化、自律神経の不安定状態、過食後の代謝の急激な変化、日中の労働やストレスに対する生体順応性の不適合が梗塞発症の trigger であると推測されていた<sup>22)</sup>。しかし最近、Sumiyoshiらは、6~8時と19~22時に発症が多発しており、むしろ早朝の心筋梗塞発症が多いことを指摘した<sup>23)</sup>。

一方、欧米では1960年のMasterの調査以来<sup>24)</sup>、自覚症状発現時間を基に時刻別梗塞発症頻度を検討した研究が散見される<sup>25-30)</sup>。これらの研究報告では、急性心筋梗塞の発症頻度が6~12時に高いという結果が多く<sup>25-30)</sup>、またこの時間帯の他に18~24時にも発症頻度が高いと指摘した報告もみられる<sup>25,27-30)</sup>。我々も1985年に急性心筋梗塞276例の発症時刻を調べ、8~12時と20~24

時に発症頻度が高いという結果を得ている<sup>31)</sup>。

これらの諸成績から、梗塞発症頻度に日内変動のあることが推定されるが、この変動にリズムがあるのかを明確にした研究は、僅かに Gyárfás ら<sup>27)</sup>や Cugini ら<sup>32)</sup>のものなどを数えるにすぎない。

本研究における急性心筋梗塞 562 例の発症時刻リズムをパワースペクトル解析<sup>10)</sup>を用いて検討すると、全体として 2 cycles/day に最大のパワーがみられ、梗塞発症時間に日内リズムの存在することが判明した。

従来から、狭窄した冠動脈を閉塞させる直接の trigger と考えられてきた因子は数多く、その中血圧、血小板数、血小板凝集能、vasospasticity などは 1 cycle/day の生体内日内リズムを持つことが知られている<sup>3,4,6,33)</sup>。またヒト尿中カテコラミン排泄量は、生活習慣に関係なく、9~12 時と 18~21 時に多く<sup>34)</sup>、ノルアドレナリン血中濃度には 2 cycles/day の生体内リズムがある<sup>35)</sup>といわれている。心筋梗塞の発症に 2 cycles/day の日内リズムがあるという本研究の結果では、因子の特定はできないが、カテコラミンをはじめとした諸因子が急性心筋梗塞発症を trigger する intrinsic transient risk factor として、様々の程度に重複関与している可能性があることを示すものであろうと考えられた。

## 要 約

急性心筋梗塞の発症と気象との関連、および梗塞発症の日内リズムについて、旭川の過去 10 年間で山形の過去 3 年間の症例で統計的分析を行った。

旭川の 581 症例と山形の 177 症例とは、いずれも月別心筋梗塞発症頻度に有意な相違を示さなかった。対象期間の最高気温と最低気温の 5°C 毎温度幅における梗塞発症期待値と梗塞実例発症数との比較では、有意差は認められなかった。例年の平均気温が旭川では 0°C 以下、山形では 3°C 以下になる時期を寒冷期と定義し、旭川の過去

10 年間の寒冷期で心筋梗塞発症例をみた日とみなかった日、同じく旭川で屋外発症例をみた日とみなかった日、さらに地域差を比較する目的で山形の過去 3 年間の寒冷期で、心筋梗塞発症例のあった日となかった日とを、いずれも 10 個の気象要因を用いて正準判別分析した。上記 3 つの正準判別分析から得られた相関比はそれぞれ  $\eta^2 = 0.03\%$ ,  $1.53\%$ ,  $0.97\%$  と小さく、10 個の気象要因によって心筋梗塞発症例のあった日となかった日とを判別することは難しいという結果を得た。

旭川的心筋梗塞 581 症例のうち、梗塞発症時間の明らかな 562 症例を対象にパワースペクトル解析を行った。その結果、心筋梗塞の発症時間には 2 cycles/day の日内リズムが認められた。

以上より、気象要因が external transient risk factor として心筋梗塞の発症に関与するという明らかな証拠は得られなかったが、生体内日内リズムを持つ諸因子が、intrinsic transient risk factor として心筋梗塞の発症を trigger していることが推定された。

## 文 献

- 1) 厚生省の指標・国民衛生の動向. Vol 35, 厚生統計協会, 東京, 1988, p 58
- 2) Horie T, Sekiguchi M, Hirokawa K: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. *Br Heart J* **40**: 153-161, 1978
- 3) Petralito A, Mangiafico RA, Gibiino S, Cuffari MA, Miano MF, Fiore CE: Daily modifications of plasma fibrinogen, platelets aggregation, Howell's time, PTT, TT, and antithrombin III in normal subjects and in patients with vascular disease. *Chronobiologia* **9**: 195-201, 1982
- 4) Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* **8068**: 795-797, 1978
- 5) Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC: Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* **60**: 1210-1215, 1985
- 6) Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M: Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: A study by ambulatory ECG monitoring.



- Circulation **67**: 995-1000, 1983
- 7) 日本気候表. 第5版, 気象庁, 東京, 1983, p 6
  - 8) 奥野忠一: 多変量解析法, 第2版. 日科技連, 東京, 1982, pp 159, 259
  - 9) 田中 豊, 垂水共之, 脇本和昌: パソコン統計解析ハンドブック: II 多変量解析編. 共立出版, 東京, 1984, p 138
  - 10) 芝 祐順: 因子分析法, 第2版. 東京大学出版会, 東京, 1983, p 142
  - 11) Keatinge WR, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R: Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: Factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J* **289**: 1405-1408, 1984
  - 12) Mudge GH Jr, Grossman W, Mills RM Jr, Lesch M, Braunwald E: Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* **295**: 1333-1337, 1976
  - 13) Bean WB, Mills CA: Coronary occlusion, heart failure, and environmental temperatures. *Am Heart J* **15**: 701-713, 1938
  - 14) Rose G: Cold weather and ischemic heart disease. *Br J Prev Soc Med* **20**: 97-100, 1966
  - 15) Anderson TW, Le Riche WH: Cold weather and myocardial infarction. *Lancet* **7641**: 291-296, 1970
  - 16) Sarna S, Romo M, Siltanen P: Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res* **9**: 222-232, 1977
  - 17) Rogot E, Blackwelder WC: Associations of cardiovascular mortality with weather in Memphis, Tennessee. *Public Health Reports* **85**: 25-39, 1970
  - 18) Sotaniemi E, Vuopala U, Huhti E, Takkunen J: Effect of temperature on hospital admissions for myocardial infarction in a subarctic area. *Br Med J* **4**: 150-151, 1970
  - 19) Bull GM: Meteorological correlates with myocardial and cerebral infarction and respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* **27**: 108-113, 1973
  - 20) Baker-Blocker A: Winter weather and cardiovascular mortality in Minneapolis-St. Paul. *Am J Public Health* **71**: 261-265, 1982
  - 21) Larcan A, Gilgenrantz JM, Stoltz JF, Lambert H, Laprevote-Heully MC: Climatological parameters and myocardium infarcts. *Ann Cardiol Angeiol* **32**: 83, 1983 (abstr)
  - 22) Yamazaki N: Effects of hereditary and environmental factors on development of myocardial infarction. *Jpn Circ J* **37**: 69-77, 1973
  - 23) Sumiyoshi T, Haze K, Saito M, Fukami K, Goto Y, Hiramori K: Evaluation of clinical factors involved in onset of myocardial infarction. *Jpn Circ J* **50**: 164-173, 1986
  - 24) Master AM: The role of effort and occupation (including physicians) in coronary occlusion. *JAMA* **174**: 84-90, 1960
  - 25) Pell S, D'Alonzo CA: Acute myocardial infarction in a large industrial population: Report of a 6-year study of 1,356 cases. *JAMA* **185**: 117-124, 1963
  - 26) Johansson BW: Myocardial infarction in Malmö 1960-1968. *Acta Med Scand* **191**: 505-515, 1972
  - 27) Gyárfás I, Csukás A, Gaudi IH: Analysis of the diurnal periodicity of acute myocardial infarction attacks. *Sante Publique (Bucur)* **19**: 77-84, 1976
  - 28) Ganelina IE, Borisova IY: Circadian rhythm of working capacity, sympathicoadrenal activity, and myocardial infarction. *Hum Physiol* **9**: 113-120, 1983
  - 29) Thompson DR, Blandford RL, Sutton TW, Marchant PR: Time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* **7**: 139-146, 1985
  - 30) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **313**: 1315-1322, 1985
  - 31) 平沢邦彦, 館田邦彦, 柴田淳一: 気候と心筋梗塞. 診断と治療 **74**: 1581-1584, 1986
  - 32) Cugini P, DiPalma L, Battisti P, Materia E, Parenzi A, Romano M: Epidemiological chronorisk for clinical morbidity of cardio-cerebro-vascular type. *in Social Disease and Chronobiology* (ed by Tarquini B). Esculapio, Bologna, 1987, p 273
  - 33) Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, Goldstein RE, Beiser GD, Astrup T, Epstein SE: Blood fibrinolytic activity in man: Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res* **27**: 171-184, 1970
  - 34) Levin BE, Rappaport M, Natelson BH: Ultradian variations of plasma noradrenaline in humans. *Life Sci* **25**: 621-627, 1979
  - 35) Mullen PE, Lightman S, Linsell C, McKeon P, Sever PS, Todd K: Rhythms of plasma noradrenaline in man. *Psychoneuroendocrinol* **6**: 213-222, 1981