

慢性冠動脈疾患および正常冠動脈例における *Chlamydia pneumoniae* 感染と冠動脈硬化の重症度との関連

Relationship of *Chlamydia pneumoniae* Infection to Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Chronic Coronary Artery Disease and With Normal Coronary Arteries

今井 俊介
松原 琢
堀 知行
中川 巖
尾崎 和幸
畑田 勝治
目崎 亨
那須野 暁光
久保田 要
田中 孝幸
相澤 義房

Shunsuke IMAI, MD
Taku MATSUBARA, MD
Tomoyuki HORI, MD
Iwao NAKAGAWA, MD
Kazuyuki OZAKI, MD
Katsuharu HATADA, MD
Tohru MEZAKI, MD
Akimitsu NASUNO, MD
Kaname KUBOTA, MD
Takayuki TANAKA, MD
Yoshifusa AIZAWA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Recent studies have demonstrated an association between infection with *Chlamydia (C.) pneumoniae* and coronary artery disease. However, the association is less clear in the Japanese population. The relationship of *C. pneumoniae* infection to severity of coronary atherosclerosis was investigated in patients with chronic coronary artery disease and with normal coronary arteries.

Methods. Serum levels of IgA and IgG antibodies to *C. pneumoniae* outer membrane complex were measured by enzyme-linked immunosorbent assay and C-reactive protein (CRP) analyses in 130 patients who underwent coronary angiography. Patients with unstable angina and recent myocardial infarction were excluded. Results were divided into three groups according to Gensini coronary score (GCS): normal (n = 19, GCS = 0), mild atherosclerosis (n = 56, GCS = 1-19), and severe atherosclerosis (n = 55, GCS ≥ 20).

Results. Cut off indices of IgA and IgG in the atherosclerosis groups (severe: 1.53 ± 0.72 and 1.67 ± 0.97, mild: 1.58 ± 0.92 and 1.42 ± 0.86, respectively) were higher than in the normal group (1.22 ± 0.59 and 1.28 ± 0.82), but there were no significant differences. There were no correlations between indices of IgA and IgG, and GCS. The normal CRP group (n = 118, < 0.3 mg/dl) and the high CRP group (n = 12, ≥ 0.3 mg/dl) showed no differences in IgA and IgG indices and GCS.

Conclusions. Serum antibody indices against *C. pneumoniae* are not associated with the severity of coronary atherosclerosis in chronic stable coronary artery disease.

J Cardiol 2001; 37(6): 293-299

Key Words

Infectious disease (*Chlamydia pneumoniae*)
Atherosclerosis

Coronary artery disease

Angiography

新潟大学医学部 第一内科: 〒951-8510 新潟県新潟市旭町通り1-754

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

Address for correspondence: IMAI S, MD, The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahimachi 1-754, Niigata, Niigata 951-8510

Manuscript received December 25, 2000; revised March 9, 2001; accepted March 9, 2001

はじめに

動脈硬化巣における炎症が、動脈硬化の成因および進行に関与していることが想定されている¹⁾。近年、冠動脈や頸動脈の動脈硬化巣に *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) が高率に存在することが組織培養やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 法によって報告されており^{2,3)}、また急性心筋梗塞や不安定狭心症例ではクラミジア抗体価 [免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig G, IgA)] の高値例が多いとの報告から、冠動脈病変の進展や予後への関与が注目されている^{4,5)}。一方、動脈硬化巣内の *C. pneumoniae* の存在と血清クラミジア抗体価との間には関連性が低いとの報告もあり^{6,7)}、*C. pneumoniae* の感染と冠動脈疾患発症・進展についてはまだ不明な点が多い。

我が国においても冠動脈狭窄を有する患者群では血清クラミジア抗体価が正常対照群より高いといった報告や⁸⁾、抗 *C. pneumoniae* 抗体価が高値であるほど急性心筋梗塞発症との関連が強い⁹⁾ という報告がされている。しかし、病変が安定した状態にあると考えられる慢性虚血性心疾患における血清の抗 *C. pneumoniae* 抗体価が、冠動脈硬化症の重症度とどのような関連があるかについては明らかではない。そこで、我々は急性冠症候群症例を除いた、安定した冠動脈病変を有する患者を対象に、冠動脈硬化の重症度と血清抗 *C. pneumoniae* 抗体および C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) との関連性について検討した。

対象と方法

1. 対象

1997 - 1998 年に当院で、冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影検査を受けた患者のうち、血清が保存された 130 例 (男性 108 例, 女性 22 例, 平均年齢 63.4 歳) を対象とした。疾患の内訳は、陳旧性心筋梗塞・狭心症 114 例, 弁膜症 6 例, 失神 5 例, 非定型狭心痛 5 例であり、今回の検討では急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群は除外した。

2. 方法

心臓カテーテル検査時に大腿静脈から採血した血液サンプルを用い、*C. pneumoniae* 外膜複合蛋白を抗原として用いた酵素免疫測定法 (ヒタザイム C. ニューモ

Table 1 Patient characteristics in the three groups classified according to Gensini coronary score

	Normal coronary (n = 19)	Mild sclerosis (n = 56)	Severe sclerosis (n = 55)
Sex (male/female)	11/8	49/7	47/8
Age (yr, mean ± SD)	61.7 ± 10.8	62.0 ± 10.1	65.9 ± 9.3
Hypertension	7 (37)	30 (54)	28 (51)
Hyperlipidemia	6 (32)	25 (45)	15 (27)
Diabetes mellitus	3 (16)	14 (25)	22 (40)
Smoking	10 (53)	40 (71)	35 (64)

() %.

Group of normal coronary: Gensini coronary score (GCS) = 0. Group of mild sclerosis: GCS = 1 - 19. Group of severe sclerosis: GCS ≥ 20.

二重 Ab-IgA および Ab-IgG 測定 ELISA キット, 日立化成工業製) を用いて血清の抗 *C. pneumoniae* 特異 IgA, IgG 抗体を測定した^{10,11)}。検体血清および陰性対象血清の吸光度から算出した抗体インデックス (cut-off indices) が 0.90 未満を陰性 (-), 0.90 - 1.09 を疑陽性 (±), 1.10 以上を陽性 (+) とし、さらに 3.00 以上は強陽性 (++) とした。また、末梢血の血清 CRP を免疫比濁法 (latex turbidimetric immunoassay) を用いて測定した。冠動脈硬化の評価法として修正 Gensini coronary score (GCS)²⁾ を用いた。GCS は冠動脈造影所見の % 内径狭窄度より求めた severity point (0% = 0; 1 - 25% = 1; 26 - 50% = 2; 51 - 75% = 4; 76 - 90% = 8; 91 - 99% = 16; 100% = 32) に病変部位による weighting factor (American Heart Association 基準, 分節 5: × 5; 分節 6, 11: × 2.5; 分節 7: × 1.5; 分節 1 - 3, 4PD, 8, 9, 12, 13, 15: × 1; 分節 10, 14, その他: × 0.5) を乗じた値の総和で求めた。

3. 統計解析

各測定値はいずれも平均 ± 標準偏差で記載した。GCS による 3 群および *C. pneumoniae* 抗体インデックスによる 4 群間の連続変数の比較には一元配置分散分析を、CRP による 2 群の群間には対応のない *t* 検定を用い、その他のカテゴリー変数には ² 検定を用いた。また連続変数の相関は単回帰分析を用いた。統計処理は *p* < 0.05 を有意差の判定とした。

Table 2 Patient characteristics of four groups classified according to cut-off indices of IgG and IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae*

	Cut-off indices							
	(-) < 0.90		(±) 0.90 - 1.09		(+) 1.10 - 2.99		(++) ≥ 3.00	
	CP-IgG (n = 39)	CP-IgA (n = 29)	CP-IgG (n = 16)	CP-IgA (n = 14)	CP-IgG (n = 66)	CP-IgA (n = 79)	CP-IgG (n = 9)	CP-IgA (n = 8)
Sex (male/female)	32/7	27/2	13/3	12/2	56/10	62/17	7/2	7/1
Age (yr, mean ± SD)	60.0 ± 12.5	60.1 ± 12.8	66.7 ± 8.8	62.6 ± 11.1	64.0 ± 8.7	64.7 ± 8.8	67.3 ± 7.5	63.5 ± 7.9
Hypertension	10 (26)	12 (41)	8 (50)	9 (64)	41 (62)	39 (49)	6 (66)	5 (63)
Hyperlipidemia	16 (41)	14 (50)	7 (44)	5 (36)	21 (32)	23 (29)	2 (22)	4 (50)
Diabetes mellitus	12 (31)	11 (38)	7 (44)	2 (14)	18 (27)	21 (27)	2 (22)	5 (63)
Smoking	20 (51)	21 (72)	11 (69)	9 (64)	49 (74)	48 (62)	5 (63)	7 (88)

() %.

Ig = immunoglobulin; CP-IgG(A) = cut-off indices of IgG(A) antibodies to *Chlamydia pneumoniae*.

結 果

1. 対象の臨床背景

冠動脈硬化の重症度を GCS で評価し、正常冠動脈群 (GCS = 0) 19 例、軽度硬化群 (GCS = 1 - 19) 56 例、重度硬化群 (GCS ≥ 20) 5 例の 3 群に分けた。性、年齢、および高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴の冠危険因子において 3 群間に有意差は認められなかった (Table 1)。血清抗 *C. pneumoniae*-IgA, IgG 抗体の陰性者は、それぞれ 29 例と 39 例、疑陽性者が 14 例と 16 例、陽性者が 79 例と 66 例、強陽性者が 8 例と 9 例であった。血清抗 *C. pneumoniae*-IgA, IgG 抗体インデックスから 4 群に分けて同様に性、年齢、および冠危険因子について検討したが、4 群間で患者背景に差は認められなかった (Table 2)。また、末梢血の血清 CRP の値で陽性 (≥ 0.3 mg/dl)、陰性 (< 0.3 mg/dl) の 2 群に分けて同様な検討を行った。年齢、性や高血圧、糖尿病、喫煙歴などの危険因子に差はなかったが、CRP 陰性群で高脂血症が多かった (Table 3)。

2. 血清抗 *Chlamydia pneumoniae* 抗体

冠動脈硬化の重症度と抗 *C. pneumoniae* 抗体との関連について検討した。抗 *C. pneumoniae*-IgA, IgG 抗体インデックスはともに正常冠動脈群に比べて冠動脈硬化群で高い傾向にあったが、正常冠動脈群、軽度硬化群、重度硬化群の 3 群間で IgA, IgG のどちらも有意差は認められなかった (Fig. 1)。抗 *C. pneumoniae*-IgA,

Table 3 Patient characteristics in the two groups classified according to serum C-reactive protein levels

	Negative (< 0.3mg/dl) (n = 118)	Positive (≥ 0.3mg/dl) (n = 12)
Sex (male/female)	100/18	8/4
Age (yr)	62.0 ± 1.0	67.4 ± 2.4
Hypertension	61 (52)	4 (33)
Hyperlipidemia	46 (39)	0*
Diabetes mellitus	3 (10)	3 (8)
Smoking	47 (9)	7 (8)
CP-IgA	1.47 ± 0.07	1.86 ± 0.27
CP-IgG	1.50 ± 0.08	1.53 ± 0.27
Gensini coronary score	22.1 ± 2.6	35.7 ± 10.7

Continuous values are mean ± SD. () %. * p < 0.05. Abbreviations as in Table 2.

IgG 抗体の陰性、疑陽性、陽性、強陽性の 4 群間における GCS では差は認められなかった (Fig. 2)。また、GCS と抗 *C. pneumoniae*-IgA, IgG 抗体インデックスの間には IgA, IgG のいずれにおいても明らかな相関は認められなかった (IgA : r = 0.01, p = 0.90; IgG : r = 0.06; p = 0.48; Fig. 3)。

3. 血清 C 反応性蛋白

抗 *C. pneumoniae*-IgA, IgG 抗体インデックスは、血清 CRP 陽性・陰性の 2 群間に差はなく、GCS は CRP

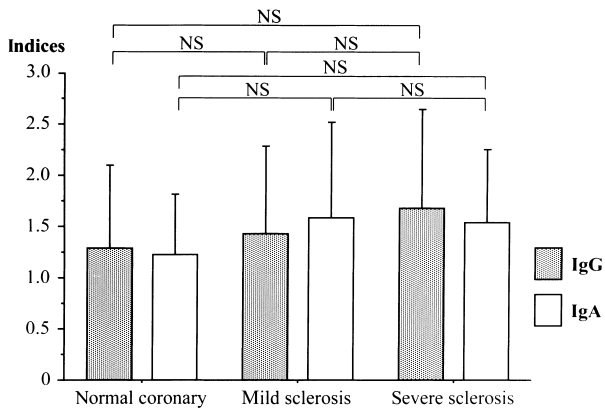


Fig. 1 Comparisons of cut-off indices between the three atherosclerosis groups classified according to the Gensini coronary score
Indices = cut-off indices of antibodies to *C. pneumoniae*. Explanation of the groups and other abbreviations as in Tables 1, 2.

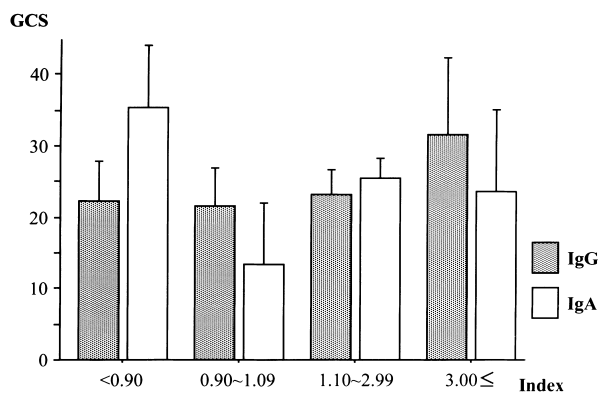


Fig. 2 Comparisons of atherosclerosis according to Gensini coronary score in the four groups classified by the cut-off indices
Abbreviations as in Tables 1, 2.

陽性群で陰性群に比べて高値であったが、統計学的には有意差はなかった (Table 3)。また血清CRP値とGCS、また抗*C. pneumoniae*-IgA、IgG抗体インデックスとの間には明らかな相関はいずれも認められなかった (GCS: $r = 0.04$, $p = 0.68$; IgA: $r = 0.08$, $p = 0.34$; IgG: $r = 0.06$, $p = 0.53$; Fig. 4)。

考 察

今回の検討から、安定した冠動脈硬化病変を有すると考えられる患者において、冠動脈硬化の重症度と血清抗*C. pneumoniae*-IgA、IgG抗体インデックスとの間

に関連が認められなかった。また、冠動脈硬化の重症度と末梢血CRPの値にも同様に関連はみられなかった。

1988年、Saikkuら¹³⁾は、虚血性心疾患患者では健常者に比べて血清抗クラミジア抗体価が高値であると報告した。その後、剖検心の動脈硬化巣³⁾や粥腫切除術により得た冠動脈組織⁶⁾において*C. pneumoniae*が組織培養あるいはPCR法で確認された。さらに、最近の報告ではクラミジアリポ多糖類によりマクロファージの泡沫細胞化と、クラミジア熱ショック蛋白 (Chlamydial heat shock protein: CHSP) 60による低比重リポ蛋白の酸化が引き起こされることから、動脈硬化の発症への関連も検討されている¹⁴⁾。また、CHSP60が内皮細胞、平滑筋細胞において炎症性サイトカインの産生や接着因子の発現を増加させることも報告されている¹⁵⁾。しかし、Maassら²⁾の報告では、粥腫切除術を施行した70症例の検討で、正常対照血管内膜に比べて動脈硬化巣の組織培養やPCRで*C. pneumoniae*は検出されたものの、血清抗クラミジア抗体価と動脈硬化巣における*C. pneumoniae*の存在は関連しなかったとされている。また、Jantosら¹⁶⁾は、動脈造影を行った752例の検討で、CHSP60に対する抗体の存在と冠動脈疾患の有無は関連がなかったと報告している。最近の報告でも、冠動脈硬化の重症度と血清抗クラミジア抗体価との関連について否定的な見解を示す結果が示されており¹⁷⁾。クラミジアの慢性感染化により、高齢になるほど全体の抗体保有率が上がるため差がつかない点や、抗体価は全身どこに感染でも上昇するため、冠動脈のみを反映しないなどの理由が推測されている¹⁸⁾。

また、CRPは肝臓で産生される全身の炎症と組織障害のマーカーであるが、単球や単球に由来するマクロファージ自体もCRPを発現することがいわれている^{19,20)}。また、CRPが動脈硬化巣に集積することにより補体系を活性化し、動脈硬化を進展する可能性も考えられている²¹⁾、まだ不明な点も多い。しかし、安定狭心症患者においては、冠動脈硬化の重症度と血清の高感度CRP値との間に明らかな関連がなかったとするAzarら²²⁾の報告があり、彼らの検討においても今回の我々の検討と同様に、対象が不安定狭心症や急性心筋梗塞を除外していたことが、そのような結果になったことに影響していた可能性が考えられる。

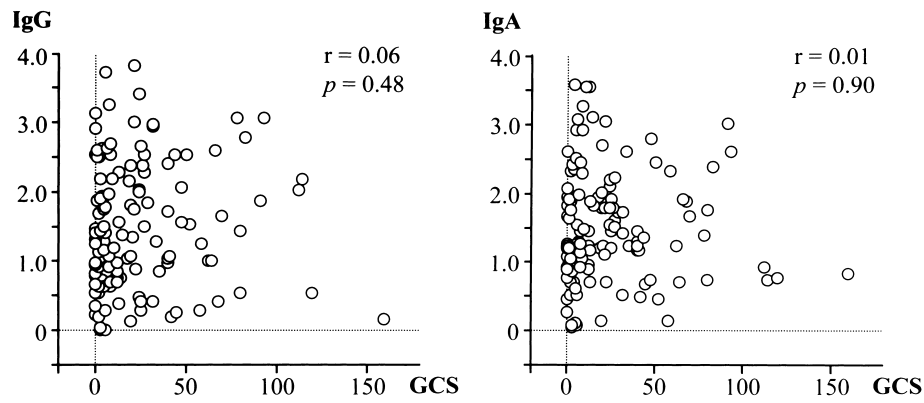


Fig. 3 Correlations between Gensini coronary score and cut-off indices of IgG (left) and IgA (right) Abbreviations as in Tables 1, 2.

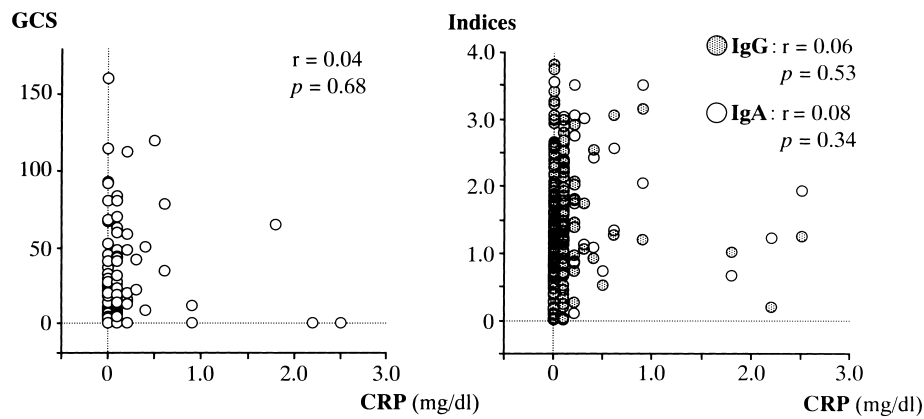


Fig. 4 Correlations between serum C-reactive protein and Gensini coronary score (left) and cut-off indices (right) CRP = C-reactive protein. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

我が国でも Miyashita ら⁹⁾の心筋梗塞患者において血清抗クラミジア抗体陽性率が正常対象群に比べて高かったとする報告や、Shimada ら⁸⁾の50%以上の冠動脈狭窄を有する患者群では血清抗クラミジア抗体陽性率が対照群より高いといった報告がなされている。しかし、Shimada ら⁸⁾の検討では、IgA抗体価と冠動脈病変枝数との関連はみられず、IgG抗体価についても1枝病変群は0枝病変群に比べて有意に高値であったと述べているものの、0枝病変群と多枝病変群には差がみられていなかった。彼らの検討では123例の冠動脈疾患患者のうち、心筋梗塞57例を含み、さらに緊急冠動脈造影検査を行った患者ではその際に採血を行っている。そのために対象患者に急性冠症候群の症例を

含んでいることが、我々と異なる結果が得られた原因と推測される。また、Shimada ら²³⁾も、最近の報告で、急性冠症候群では血清抗クラミジア抗体陽性率が高率であったが、慢性冠動脈疾患群と正常対照群との間では陽性率に差がなかったことを報告している。

病理学的に動脈硬化巢に *C. pneumoniae* が高率に存在することが示されており^{2,3,6)}、虚血性心疾患におけるクラミジア抗体価測定の有用性が期待されるが、今回の検討から血清抗体価の上昇が冠動脈硬化の程度を必ずしも反映しないことがわかった。また、最近の Ridker ら²⁴⁾の心筋梗塞例、正常対照例の各343例の向き検討で、血清抗クラミジア IgG抗体価やCRPの値は心筋梗塞発症と関連性が認められなかったとする報

告がなされ、血清抗クラミジア抗体価の測定意義については、我が国においてもさらに検討が必要と考えられる。

結 論

我が国においても、安定した冠動脈病変を有する患

者において冠動脈硬化の重症度と血清抗クラミジア抗体インデックスの間には関連は認められなかった。今回の検討ではいわゆる急性冠症候群患者は含んでおらず、*C. pneumoniae* 感染と急性冠症候群の発症との関連については我が国においても、今後さらに検討を要すると思われる。

要 約

目 的: 近年、*Chlamydia pneumoniae* 感染と冠動脈疾患との関連が報告されている。しかし、我が国における *C. pneumoniae* 感染と冠動脈硬化症との関連についてはいまだ十分には解明されていない。今回、我々は急性冠症候群を除外した冠動脈疾患例および正常冠動脈例における *C. pneumoniae* 感染と冠動脈硬化の重症度との関連について検討した。

方 法: 心臓カテーテル検査を施行した症例 130 例を対象とした。抗 *C. pneumoniae* 抗体の IgA、IgG 抗体インデックスを、*C. pneumoniae* 外膜複合蛋白を抗原として用いた ELISA 法で測定し、冠動脈造影所見より求めた Gensini coronary score (GCS) と比較検討した。また、末梢血 C 反応性蛋白 (CRP) との関連についても検討した。

結 果: GCS より正常冠動脈群 19 例 (GCS = 0)、軽度硬化群 56 例 (GCS = 1 - 19)、重度硬化群 55 例 (GCS ≥ 20) の 3 群に分けた。IgA 抗体インデックスは正常群で 1.22 ± 0.59 、軽度硬化群で 1.58 ± 0.92 、重度硬化群で 1.53 ± 0.72 であり、IgG 抗体インデックスはそれぞれ 1.28 ± 0.82 、 1.42 ± 0.86 、 1.67 ± 0.97 であった。IgA、IgG とともに正常群に比べて動脈硬化群で抗体インデックスが高い傾向にあったが、3 群間において統計学的に有意ではなかった。また GCS と IgA、IgG の回帰分析でも有意の相関は認められなかった。CRP ≥ 0.3 mg/dl の群 (12 例) と CRP < 0.3 mg/dl の群 (118 例) では、GCS や抗 *C. pneumoniae* 抗体インデックスに差は認められなかった。

結 論: 我が国において、病変の安定した慢性虚血性心疾患における冠動脈硬化の重症度と末梢血の抗 *C. pneumoniae*-IgA、IgG 抗体の間に関連は認められなかった。

J Cardiol 2001; 37(6): 293 - 299

文 献

- 1) Roos R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; **340**: 115 - 126
- 2) Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH: Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 827 - 832
- 3) Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT: Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993; **167**: 841 - 849
- 4) Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? Lancet 1997; **350**: 430 - 436
- 5) Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semplici F, Bandini F, Salvi A, Vergassola R: *Chlamydia pneumoniae* antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up. Am Heart J 1998; **135**: 15 - 20
- 6) Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, Kuo CC, Wang SP, Stewart D, Patton DL, Cummings PK, Grayston JT: Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in human coronary atherectomy tissues. J Infect Dis 1995; **172**: 585 - 588
- 7) Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW: *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 1997; **96**: 2144 - 2148
- 8) Shimada K, Mokuno H, Watanabe Y, Sawano M, Sato H, Kurata T, Nakamura T, Daida H, Yamaguchi H: Association between chlamydial infection and coronary artery disease. J Cardiol 1999; **34**: 259 - 265 (in Jpn with Eng abstr)
- 9) Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, Matsumoto A, Mikami Y, Kawai N, Takada K, Niki Y, Matsushima T: Association of chronic infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japanese. Intern Med 1998; **37**: 913 - 916
- 10) Kishimoto T, Kubota Y, Matsushima T, Izutsu H, Matsumoto A, Soejima R, Morikawa T, Kawagoe K: Assay of specific anti-*Chlamydia pneumoniae* antibodies by ELISA method: 1. Evaluation of ELISA kit using outer

- membrane complex. *J Jpn Assoc Infect Dis* 1996; **70**: 821 - 829 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) Kishimoto T, Kubota Y, Matsushima T, Izutsu H, Matsumoto A, Soejima R, Numazaki K, Chiba S, Yamazaki T, Sasaki N, Kaku M, Shimada J, Iwasaki E, Baba M, Koori Y, Aihara M, Chikumi H, Kosaba S, Nonaka Y, Ouchi K, Yamamoto T, Kashiwagi S, Kawayama T, Ohizumi K, Nagai H, Nasu M, Kouno S, Tanaka H, Hirakata Y, Tateyama M, Saito A: Assay of specific anti-Chlamydia pneumoniae antibodies by ELISA method: 2. Studies on clinical usefulness and serological diagnostic standards. *J Jpn Assoc Infect Dis* 1996; **70**: 830 - 839 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T : Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arteriosclerosis* 1982; **2**: 208 - 215
- 13) Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; : 983 - 986
- 14) Kalayoglu MV, Indrawati, Morrison RP, Morrison SG, Yuan Y, Byrne GI: Chlamydial virulence determinants in atherogenesis: The role of chlamydial lipopolysaccharide and heat shock protein 60 in macrophage-lipoprotein interactions. *J Infect Dis* 2000; **181**(Suppl 3): S483 - S489
- 15) Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P: Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999; **103**: 571 - 577
- 16) Jantos CA, Krombach C, Wuppermann FN, Gardemann A, Beppler S, Asslan H, Hegemann JH, Haberbosch W: Antibody response to the 60-kDa heat-shock protein of Chlamydia pneumoniae in patients with coronary artery disease. *J Infect Dis* 2000; **181**: 1700 - 1705
- 17) Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL: Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000; **101**: 2568 - 2571
- 18) Grayston JT: Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; **181**(Suppl 3): S402 - S410
- 19) Kolb-Bachofen V, Puchateudt N, Egenhofer C : Expression of membrane-associated C-reactive protein by human monocyte: Indications for a selectin-like activity participating in adhesion. *Glycoconj J* 1995; **12**: 122 - 127
- 20) Egenhofer C, Alsdorff K, Fehsel K, Kolb-Bachofen V: Membrane-associated C-reactive protein on rat liver macrophages is synthesized within the macrophages, expressed as neo-C-reactive protein and bound through a C-reactive protein-specific membrane receptor. *Hepatology* 1993; **18**: 1216 - 1223
- 21) Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1386 - 1392
- 22) Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AH, Kiernan FJ: Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise test. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 205 - 207
- 23) Shimada K, Mokuno H, Watanabe Y, Sawano M, Daida H, Yamaguchi H: High prevalence of seropositivity for antibodies to Chlamydia-specific lipopolysaccharide in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Risk* 2000; **7**: 209 - 213
- 24) Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH: Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; **99**: 1161 - 1164