

急性心筋梗塞における予後予測因子としての炎症性蛋白の意義：最も有用な予測因子は？

Significance of Acute-Phase Inflammatory Reactants as an Indicator of Prognosis After Acute Myocardial Infarction: Which is the Most Useful Predictor?

片山 敏郎
中嶋 寛
米倉 剛
本田 幸治
鈴木 伸
矢野 捷介*

Toshiro KATAYAMA, MD
Hiroshi NAKASHIMA,
MD
Tsuyoshi YONEKURA, MD
Yukiharu HONDA, MD
Shin SUZUKI, MD

Abstract

Objectives. To investigate the relationship between representative acute-phase inflammatory reactants [highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), serum amyloid A protein (SAA) and interleukin-6 (IL-6)] and the severity of acute myocardial infarction and patient prognosis, and to identify the most useful predictor of the three.

Methods. This study investigated 132 consecutive patients admitted within 8 hr of onset of first acute myocardial infarction and successfully reperfused with primary percutaneous coronary intervention. Acute-phase (= 24 hr from onset) blood samples were taken for evaluation of inflammatory reactants (hsCRP, SAA and IL-6), and peak creatine phosphokinase levels were measured every 4 hr after admission for 48 hr to assess myocardial infarction infarct size. Left ventriculography was performed in the chronic stage (20 ± 9 days post-admission) to analyze left ventricular ejection fraction and regional wall motion, using Killip's classification to determine acute myocardial infarction severity. Logistic regression analysis was used to quantify the usefulness of the reactants as predictors of patient prognosis.

Results. Both hsCRP and SAA showed significant positive correlations with peak creatine phosphokinase. hsCRP and SAA showed significant inverse correlations with left ventricular ejection fraction and regional wall motion in the chronic stage. Multivariate analysis identified SAA as the best predictor of severe heart failure (Killip's classification 3, 4). SAA was the best predictor of a major cardiac event (shock, cardiac death).

Conclusions. These results suggest a strong correlation between acute-phase SAA and the clinical course of patient outcomes after acute myocardial infarction, such as cardiac function, heart failure and cardiac death. SAA may be the most useful acute-phase inflammatory reactant for predicting the prognosis after acute myocardial infarction.

J Cardiol 2003 Aug; 42(2): 49 - 56

Key Words

- Myocardial infarction, treatment
- Prognosis
- Myocardial contraction
- Heart failure
- Shock

長崎市立長崎市民病院 循環器科: 〒850 - 8555 長崎県長崎市新地町6 - 39; *長崎大学医学部附属病院 第三内科, 長崎 Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Nagasaki; * Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

Address for correspondence: KATAYAMA T, MD, Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Shинchi-machi 6 - 39, Nagasaki, Nagasaki 850 - 8555

Manuscript received January 14, 2003; revised March 7 and April 16, 2003; accepted April 16, 2003

はじめに

急性心筋梗塞をはじめとした急性冠症候群において、全身性炎症が深く関与することが知られている^{1,2)}。とくに、高感度C-反応性蛋白(highly sensitive C-reactive protein: hsCRP)、血清アミロイドA蛋白(serum amyloid A protein: SAA)、インターロイキン6(interleukin-6: IL-6)については、急性冠症候群の急性期で高値を示し³⁻⁵⁾、さらに予後との関連を有することが複数報告され⁶⁻⁸⁾、代表的な炎症性蛋白と認識されている^{9,10)}。急性心筋梗塞の臨床予後についてはそれぞれの炎症性蛋白に対して、hsCRP高値群で心臓死、心事故^{11,12)}、長期予後などが不良であること¹³⁾、SAA高値群で生命予後が不良であること^{14,15)}、またIL-6高値群でも同様であることが報告¹⁶⁾されている。しかしながら、これら3種の代表的炎症性蛋白の予後に対する意義の大きさを多変量解析により比較検討した報告は見当たらない。またhsCRPについては急性心筋梗塞において、高値群が逆に心筋傷害が少ないとの報告¹⁷⁾や、急性冠症候群の予後には関連しないとの相反する報告¹⁸⁾もあり、急性心筋梗塞の予後に対する炎症性蛋白の意義は必ずしも定かではない。さらに、いずれの炎症性蛋白が慢性期左心機能に最も強い影響を持ちうるかについても、一定の見解は得られているとはいえない。

本研究の目的は、急性心筋梗塞急性期における上記の炎症性蛋白と亜急性期の左心機能、臨床経過、および予後との関連を検討し、最も有用な予後予測因子を推定することである。

対象と方法

1. 対 象

対象は2001年1月-2002年10月の期間に発症8時間以内に当施設に搬入された急性心筋梗塞患者連続162例で、その中から陳旧性心筋梗塞の既往のある23例、クレアチニン3.0mg/dl以上の腎不全の2例、左主幹部梗塞の2例、急性期冠インターベンション治療を施行後も良好な再灌流を得られなかった2例、発症24時間後の血液検査前に死亡した1例を除いた初回発症132例とした。急性心筋梗塞の定義は、1)30分以上持続する胸痛、2)心電図上のST上昇、3)心筋逸脱酵素の一連の上昇とした。

2. 方 法

炎症性蛋白として急性心筋梗塞発症24時間後に採血し、hsCRP、SAA、IL-6を測定した。なお、測定方法はhsCRPについては院内でラテックス凝集比ろう法を用い、SAAについてはBML社に外注したラテックス凝集免疫比ろう法で、IL-6については同様に同社に依頼し、エンザイムイムノアッセイ法を用いて測定した。第20±9病日の亜急性期に左室造影を一方向、右前斜位30°で施行し、面積・長さ法を用いて左室駆出率を、また局所壁運動の指標としてセンターライン法を用いてregional wall motionを計測した¹⁹⁾。ただし、心機能の評価については、右前斜位30°では回旋枝領域の評価は困難であるため、回旋枝梗塞の18例を除外し、114例で行った。心不全の指標としてはKillip分類を用い、とくに群と群は重症心不全と定義した。梗塞サイズの指標としては4時間おきに48時間測定したクレアチンフォスフォキナーゼ(creatinine phosphokinase: CPK)の最高値(peak-CPK)を用いた。また、炎症性蛋白と同時に脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)も測定し、臨床経過との関連を検討した。

治療については血栓溶解療法は行わず、全例直接冠インターベンションにより再灌流を行い、107例(81%)にステントを使用した。再灌流療法後は全例でニコランジル(96mg/24hr)の持続点滴を3日間行い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬の経口投与を行った。アスピリン(200mg/day)は全例に、チクロピジン(200mg/day)はステント使用例に投与した。ヘパリン(10⁴U/day)は術後48時間持続点滴した。追跡期間は30日の短期追跡とした。

検討項目は予後寄与因子として年齢、性差、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、多枝疾患、梗塞前狭心症、発症-再灌流時間、心室不整脈、hsCRP、SAA、IL-6、BNPおよびpeak-CPKとした。

統計解析として予後規定因子はロジスティック回帰分析からの単変量および多変量解析を用いて検討した。数値は平均±標準偏差で表し、群間差はStudentのt検定および²検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また炎症性蛋白のカットオフ値はそれぞれの上位20%を高値群として評価した¹⁴⁾。

結 果

患者背景はTable 1に示す．またTable 2に示すように，経過中に7例(5%)が死亡した．5例が心不全死で，2例が心破裂によるものであった．

発症24時間後，急性期のhsCRP，SAA，IL-6はそれぞれ高値を示し(Table 2)，互いに相関していた(Fig. 1)．

hsCRP，SAAはpeak-CPKと正相関を示し，IL-6はその傾向が認められた(Fig. 2)．

hsCRPおよびSAAは亜急性期の左室駆出率および局所壁運動と逆相関を示した(Figs. 3, 4)．

Killip分類 または を重症心不全と定義すると，単変量解析より求めた寄与因子は，多枝疾患，心室不整脈，hsCRP，SAA，BNP，peak-CPKであった．多変量解析より求めた重症心不全寄与因子は心室不整脈，BNP，SAAであった(Table 3)．また軽症心不全であるKillip分類 群については症例数が少ないこともあるが，有意差は認められなかった．

ショックまたは心臓死を重大心事故と定義すると，単変量解析より求めた寄与因子は，心室不整脈，hsCRP，SAA，IL6，BNP，peak-CPKであった．多変量解析より求めた重大心事故寄与因子はSAA，心室不整脈であった(Table 4)．

考 察

今回，我々は急性心筋梗塞急性期に測定しえた炎症性蛋白と慢性期の心機能，臨床経過，生命予後について検討を行った．本研究で心機能に対しては，hsCRPとSAAは亜急性期の左室駆出率および局所壁運動と逆相関を持つことが認められた．すなわち，hsCRPとSAAは亜急性期の心機能と負の相関を持つ．このことは，これらがpeak-CPK値と正相関しており，梗塞サイズと深い関与を持つと示唆されることから裏づけられた．これまで急性心筋梗塞慢性期の心機能に対して，hsCRPについては左室リモデリングとの関連や²⁰⁾，左室瘤との関連²¹⁾などが報告されているが，SAAやIL-6と比較検討している報告は少ない．本研究において，SAAが少なくともhsCRPと同程度に慢性期の左心機能に関連を持つことが判明した．また今回IL-6については，心機能との有意な相関は認められなかった．これについてはIL-6は急性心筋梗塞発

Table 1 Patient characteristics

Number of patients	132
Age(yr, mean \pm SD)	69 \pm 11
Men	8(65)
Diabetes mellitus	37(28)
Hypertension	65(49)
Hyperlipidemia	51(39)
Smoking	61(46)
Pre-infarction angina pectoris	64(48)
Elapsed time(hr, mean \pm SD)	4.8 \pm 5.0
Culprit lesion location	
LAD	61(46)
RCA	53(40)
LCX	18(14)
Multivessel disease	54(41)
TIMI grade(pre PCI)	
0	99(75)
1	2(20)
2	4(3)
3	3(2)
Thrombolysis	0
Stent use	107(81)

() %.

LAD = left anterior descending artery; RCA = right coronary artery; LCX = left circumflex artery; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; PCI = percutaneous coronary intervention.

Table 2 Clinical course and laboratory data

Killip \S classification	
Group	65(49)
Group	2(20)
Group	19(14)
Group	22(17)
Ventricular arrhythmia(VT, Vf)	4(35)
Cardiogenic shock	22(17)
Death	7(5)
hsCRP(mg/dl)	3.55 \pm 4.22
SAA(μ g/dl)	228.9 \pm 311.2
IL-6(pg/ml)	89.2 \pm 119.9
Peak-CPK(IU/l)	2,710 \pm 3,087
BNP(pg/ml)	334.2 \pm 488.7

Continuous values are mean \pm SD.() %.

VT = ventricular tachycardia; Vf = ventricular fibrillation; hsCRP = highly sensitive C-reactive protein; SAA = serum amyloid A protein; IL-6 = interleukin-6; CPK = creatine phosphokinase; BNP = brain natriuretic peptide.

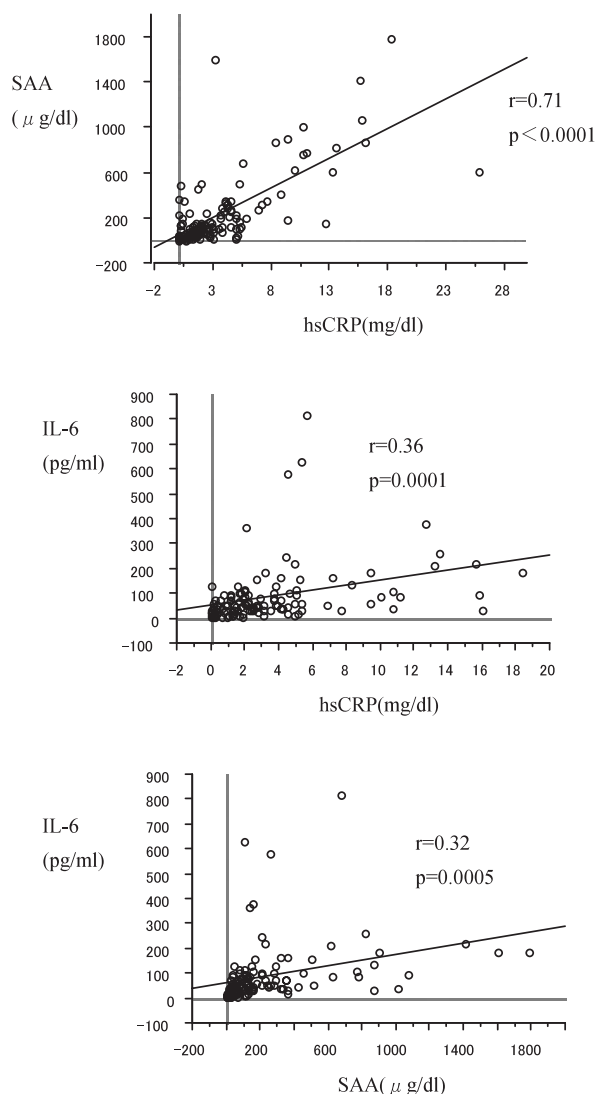


Fig. 1 Relationships between inflammatory reactants
Abbreviations as in Table 2.

症後の上昇のピークが数日から数週間後になるとの報告があり²²⁾、今回の検討では十分に評価できていない可能性が考えられる。

今回、我々は30日間の短期予後について、Killip分類 群または 群を対象にした重症心不全と、ショックもしくは心臓死を対象にした重大心事故の寄与因子を検討した。以前より急性心筋梗塞の予後予測因子としてはBNPの有効性が複数報告されている²³⁻²⁵⁾。今回の検討ではBNPは重症心不全の予測因子となったが、重大心事故の予測因子としてはSAAに比べて劣った。本研究においてはBNPといずれの炎症性蛋白にも相関関係が認められなかった。このことから、

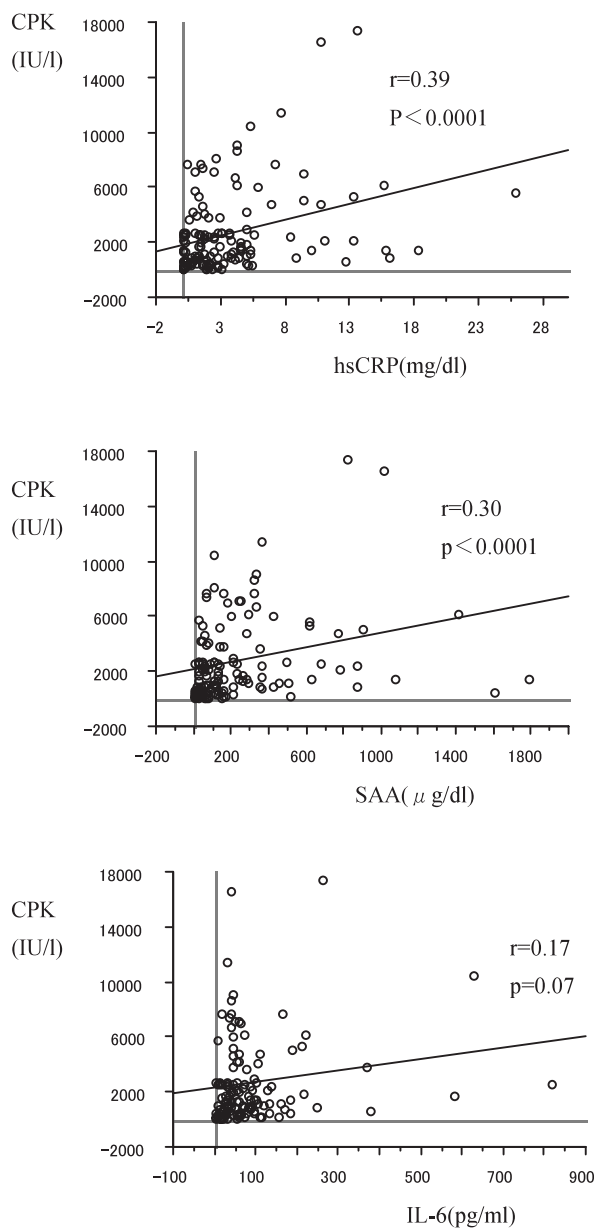


Fig. 2 Relationships between inflammatory reactants and peak creatine phosphokinase
Abbreviations as in Table 2.

BNPとSAAはそれぞれ独立した予測因子である可能性が示唆されるが、おのおのの測定が一点のみであったことも影響している可能性がある。hsCRP、SAA、IL-6の炎症性蛋白のみに着目してみると、単変量解析では、重症心不全に対してhsCRP、SAAが寄与因子となり、重大心事故に対してはhsCRP、SAA、IL-6のすべてが寄与因子となった。さらに、多変量解析を行うと、重症心不全に対しても、重大心事故に対しても、

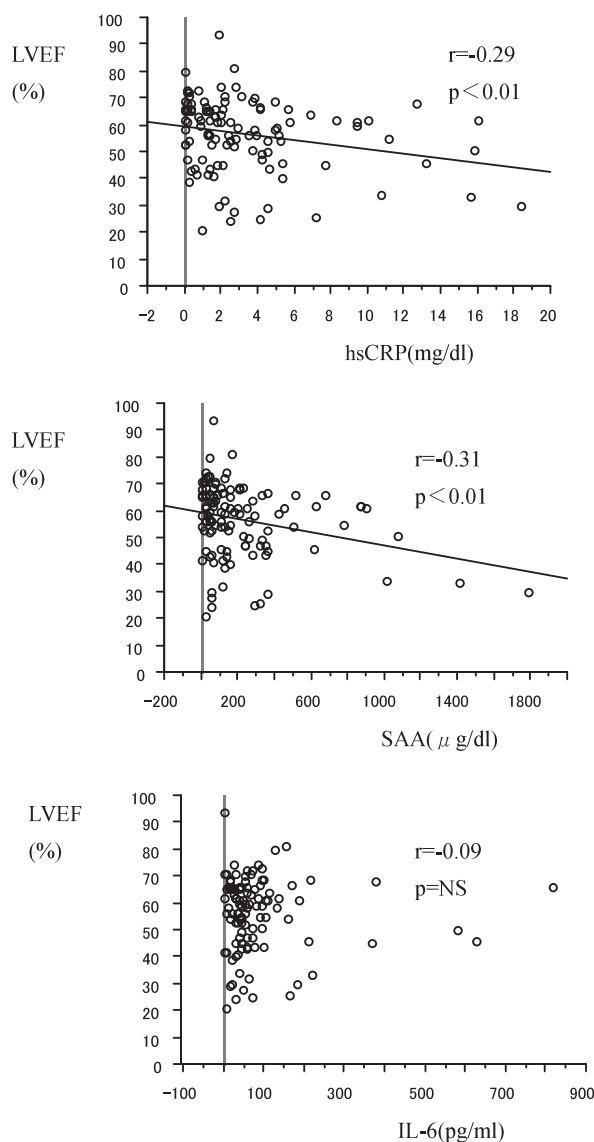


Fig. 3 Relationships between inflammatory reactants and left ventricular ejection fraction

LVEF = left ventricular ejection fraction. Other abbreviations as in Table 2.

SAAのみが寄与因子として残った。このことは、急性心筋梗塞において、急性期炎症性蛋白中で最も強力な予後予測因子がSAAであることを意味している。SAAは分子量11,500の糖を含まない1本鎖蛋白であり、4種類の遺伝子から合成される。SAAは体内で炎症状態が起こると、IL-6などの炎症性サイトカインによりhsCRPと同様に肝における合成を促進される。つまりhsCRPとSAAは同一のカイネティクスをとる。一般にSAAは強皮症、皮膚筋炎など、組織破壊を伴う膠原病においてhsCRPより重症度を正しく反映す

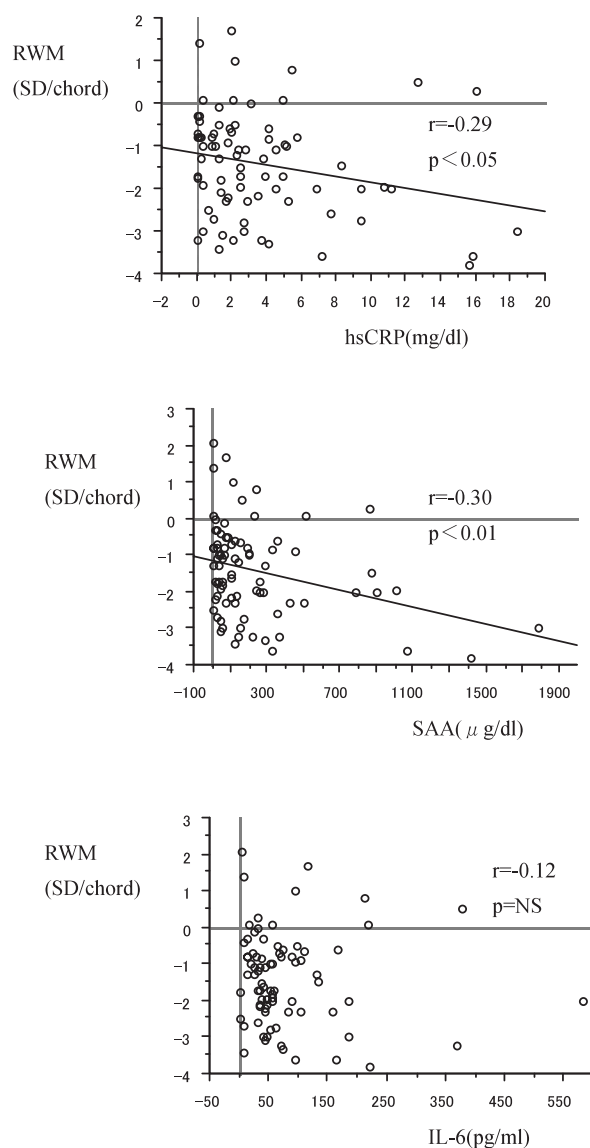


Fig. 4 Relationships between inflammatory reactants and regional wall motion

RWM = regional wall motion; SD = standard deviation. Other abbreviations as in Table 2.

るといわれている。以上より、SAAはhsCRP以上に鋭敏なマーカーであるということだけではなく、心筋梗塞などの組織破壊を伴う炎症状態の評価に適している可能性も示唆される。

近年、スタチン治療により脂質の低下とともにhsCRPも低減されるとの報告がなされている^{26,27}。今後我々も急性心筋梗塞において、スタチンなどによる抗炎症治療とSAAをはじめとした炎症性蛋白および臨床予後についての研究を引き続き行う予定である。

Table 3 Predictors of severe heart failure

	Hazard ratio(95%CI)	p value
Univariate analysis		
Age	1.22(0.54 - 2.75)	0.63
Sex	1.07(0.47 - 2.41)	0.88
Diabetes mellitus	1.26(0.52 - 3.08)	0.61
Hypertension	0.61(0.27 - 1.39)	0.85
Hyperlipidemia	1.09(0.41 - 2.92)	0.24
Smoking	0.78(0.34 - 1.79)	0.55
Multivessel disease	2.27(1.02 - 5.04)	0.045
Elapsed time	0.55(0.17 - 1.77)	0.32
VT and/or Vf	4.62(1.98 - 10.79)	0.0004
Pre-infarction AP	1.07(0.49 - 2.35)	0.87
hsCRP	3.22(1.25 - 8.25)	0.015
SAA	5.40(2.21 - 13.19)	0.0002
IL-6	2.10(0.83 - 5.35)	0.11
BNP	14.10(3.76 - 52.87)	<0.0001
Peak-CPK	2.69(1.15 - 6.29)	0.022
Multivariate analysis		
Multivessel disease	2.53(0.43 - 14.80)	0.30
VT and/or Vf	10.35(1.78 - 60.13)	0.0092
hsCRP	1.27(0.21 - 7.71)	0.79
SAA	8.35(1.15 - 60.52)	0.035
BNP	39.4(4.33 - 358.71)	0.0011
Peak-CPK	3.21(0.52 - 19.71)	0.21

Severe heart failure : Killip Ⅲ classification or Ⅳ .
CI = confidence interval ; AP = angina pectoris. Other abbreviations as in Table 2.

現在、急性心筋梗塞治療の日常臨床の場において、SAAを測定することはhsCRPやCPKなどに比べると必ずしも一般的であるとはいえない。しかしながら、今回の研究で急性心筋梗塞急性期におけるSAA値は梗塞サイズを反映し、慢性期の心機能の予測および臨床経過の予知に有効である可能性が示唆された。

本研究の限界

本研究の限界点として以下に示す。1) 対象が132例と、小規模スタディであること。2) 炎症性蛋白の測定が一点のみであること。3) 発症から第30病日までの短期経過観察であり、長期予後が不明であること。

Table 4 Predictors of major adverse cardiac events

	Hazard ratio(95%CI)	p value
Univariate analysis		
Age	1.79(0.70 - 4.57)	0.22
Sex	0.89(0.34 - 2.32)	0.81
Diabetes mellitus	1.38(0.50 - 3.81)	0.53
Hypertension	0.44(0.16 - 1.19)	0.11
Hyperlipidemia	1.14(0.36 - 3.54)	0.83
Smoking	0.66(0.25 - 1.73)	0.40
Multivessel disease	2.41(0.94 - 6.15)	0.07
Elapsed time	1.02(0.31 - 3.35)	0.98
VT and/or Vf	10.00(3.37 - 30.10)	<0.0001
Pre-infarction AP	1.63(0.64 - 4.14)	0.31
hsCRP	4.64(1.64 - 13.09)	0.0038
SAA	13.62(4.72 - 39.30)	<0.0001
IL-6	3.13(1.99 - 24.68)	0.026
BNP	7.00(1.99 - 8.03)	0.0025
Peak-CPK	3.07(1.17 - 8.03)	0.022
Multivariate analysis		
VT and/or Vf	28.39(2.11 - 382.56)	0.012
hsCRP	0.83(0.07 - 10.14)	0.68
SAA	47.6(2.89 - 781.31)	0.0068
IL-6	6.74(0.54 - 84.16)	0.14
BNP	16.06(0.69 - 374.4)	0.084
Peak-CPK	1.64(0.16 - 17.20)	0.68

Major cardiac events : Cardiogenic shock or cardiac death.
Abbreviations as in Tables 2, 3.

4) 心機能評価については、前壁梗塞と下壁梗塞が混在していること。

上記のように今回の報告は症例数、観察期間ともに十分とはいえず、今後症例を重ねるとともに、長期予後についても検討を行う予定である。

結 論

急性心筋梗塞発症早期における炎症性蛋白、すなわちhsCRPおよびSAAはそれぞれ予後を予測する予知因子となりうる。その中でもSAAがより有効な予知因子であり、梗塞サイズや心機能、心不全、ショック、心臓死と深い関連を持ち、その測定は非常に有意義であると思われた。

要 約

目的: 急性心筋梗塞をはじめとした急性冠症候群において, 全身性炎症が深く関与することが知られている. 本研究の目的は代表的な炎症性蛋白である高感度C反応性蛋白(hsCRP), 血清アミロイドA蛋白(SAA), インターロイキン α (IL-6)の急性心筋梗塞急性期における値と左心機能, 臨床経過を検討し, 最も有用な予後予測因子を推定することである.

方法: 対象は発症8時間以内に搬入された初回急性心筋梗塞患者で, 急性期冠インターベンション治療を行った連続132例である. 発症24時間後に採血し, hsCRP, SAA, IL-6を測定した. 第20 \pm 9病日の亜急性期に左室造影を施行し, 左室駆出率および局所壁運動の指標として regional wall motionを計測した. 心不全の指標としてはKillip分類を用いた. 梗塞サイズは4時間おきにクレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)を測定し, その最高値(peak-CPK)を用いた. 追跡期間は30日の短期追跡とした. 単変量および多変量解析により予後予測因子を推定した.

結果: hsCRP, SAAはpeak-CPKと正相関を示し, IL-6はその傾向を認めた. hsCRPおよびSAAは, 亜急性期の左室駆出率および局所壁運動と逆相関を認めた. Killip分類 または の重症心不全に対して, 単変量解析より求めた寄与因子はhsCRP, SAAであり, 多変量解析より求めた寄与因子はSAAであった. ショックまたは心臓死を重大心事故と定義すると, 単変量解析より求めた寄与因子はhsCRP, SAAおよびIL-6であり, 多変量解析より求めた寄与因子はSAAであった.

結論: 急性心筋梗塞発症早期における炎症性蛋白, SAAおよびhsCRPは予後を予測する予知因子となりうる. その中でもSAAは, 梗塞サイズや, 心機能, 心不全, ショックおよび心臓死と深い関連を有し, 非常に有用な予後予測因子であることが示唆された.

J Cardiol 2003 Aug; 42(2): 49 - 56

文 献

- 1) Plutzky J: Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 10K - 15K
- 2) Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K: C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction: A 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002; **160**: 433 - 440
- 3) Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dermellis J, Economidou E, Tsiamis E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Toutouzas P: Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; **32**: 43 - 52
- 4) Ikeda U, Ito T, Shimada K: Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001; **24**: 701 - 704
- 5) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Hafner G, Meyer J: The role of inflammation and infection in acute coronary syndrome. *Herz* 2001; **26**: 9 - 18(in German with Eng abstr)
- 6) Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, Siostrzonek P, Huber K, Heinz G: Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002; **30**: 1987 - 1994
- 7) Link A, Bohm M, Nickenig G: Acute coronary syndrome: Better risk stratification by determination of inflammatory parameters? *Med Klin* 2002; **97**: 63 - 69(in German with Eng abstr)
- 8) Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Takahashi T, Ishikawa S, Mitamura H, Ogawa S: Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: A possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 241 - 246
- 9) Sturk A, Hack CE, Aarden LA, Brouwer M, Koster RR, Sanders GT: Interleukin-6 release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: A pilot study. *J Lab Clin Med* 1992; **119**: 574 - 579
- 10) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A: Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1696 - 1703
- 11) Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E: Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; **105**: 1760 - 1763
- 12) Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI: Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; **17**: 1345 - 1349
- 13) Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; **55**: 445 - 451
- 14) Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 358 - 362
- 15) Casl MT, Surina B, Glojnaric-Spasic I, Pape E, Jagarinec

- N, Kranjcevic S: Serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995; **32**: 196 - 200
- 16) Passni F, Morelli B, Seveso G, Lazzati L, Beria G, Del Rosso G, D Urbano M, Cafierro F, Mariani G, De Servi S: Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Ital Heart J* 2002; **3**: 28 - 33
- 17) Kimura K, Kosuge M, Ishikawa T, Shimizu M, Endo T, Hongo Y, Tochikubo O, Umemura S: Relationship between myocardial damage and C-reactive protein levels immediately after onset of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 67 - 70
- 18) Borrás Palle S, Gomez Martinez E, Romero Rodrigo A, Campos Ferrer C, Molina E, Valentin Segura V: Inflammation study in unstable angina and myocardial infarction without ST segment elevation: Value of ultrasensitive C-reactive protein. *An Med Interna* 2002; **19**: 283 - 288 (in Spanish with Eng abstr)
- 19) Sheehan FH, Schofer J, Mathey DG, Kellett MA, Smith H, Bolson EL, Dodge HT: Measurement of regional wall motion from biplane contrast ventriculograms: A comparison of the 30 degree right anterior oblique and 60 degree left anterior oblique projections in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; **74**: 796 - 804
- 20) Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Kamiya H, Hieda N, Okumura K: Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: Comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol* 2002; **25**: 112 - 116
- 21) Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S: C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; **96**: 778 - 784
- 22) Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, Morita E: Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; **126**: 1299 - 1304
- 23) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; **106**: 2913 - 2918
- 24) Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD: Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 284 - 287
- 25) Omland T, Arkvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nielsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963 - 1969
- 26) Walter DH, Fichtcherer S, Britten MB, Posin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM: Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 2006 - 2012
- 27) Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ: Associations between change in C-reactive protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med* 2000; **32**: 579 - 583