

## 冠動脈疾患のリスク管理：炎症

砂 真一郎, 坂田 泰彦, 佐藤 洋

Suna S, Sakata Y, Sato H: **Inflammation and risk management in patients with coronary heart disease.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 171-177

### I. はじめに

1990年代以降、動脈硬化進展の諸段階における炎症の関与が示され<sup>1, 2)</sup>、現在では炎症は冠動脈疾患のリスクを論じる際に重要な位置を占めている。すなわち従来、冠動脈疾患におけるリスク管理は生活習慣の指導と冠危険因子の管理が主体であったが、最近では炎症を念頭に置いた治療が求められるようになってきている。もちろん炎症の関与は、加齢や糖尿病、高血圧といった冠疾患危険因子の存在とも密接に関連しており、動脈硬化におけるその役割を単独で論じることはできないが、本稿では前半では炎症性サイトカインに焦点をあて冠動脈疾患のリスク管理における炎症の重要性を概説し、後半では治療への応用を念頭におき、高感度CRPを始めとした炎症性マーカーに関する最近の知見を紹介する。

### II. 動脈硬化における炎症の役割

近年、動脈硬化の発症・進展には炎症が重要な役割を果たすことが明らかとなっている(図1)。すなわち動脈硬化は、高血糖、高血圧、喫煙、ヘルペスウイルスや*Chlamydia pneumoniae*等の感染などにより種々のストレスが惹起され内皮機能の障害が生じることにより始まると考えられている。次に同じく炎症により活性化された単球が血管内皮上をローリングした後に接着して内皮下に浸潤・遊走し、マクロファージ化、変性脂質の取込み、泡沫細胞化をへて、脂質に富む粥腫コアからなる動脈プラークを形成する。この段階に種々のサイトカインやケモカイン、増殖因子の分泌や平滑筋細胞の遊走が関与することもよく知られた事実である。その後粥腫コアが成長する過程において、細胞のアポトーシス、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)等による線維性被膜の菲薄化が生じてプラークは不安定化し、その結果プラークの破綻を生じて脂質に富む粥腫が血管内に放出され、最終的には血小板とフィブリンからなる血栓が生じて血管を閉

塞、あるいは血流を障害する。これらすべての過程において炎症は重要な役割を果たすが、近年は単球・マクロファージ以外にも、T細胞、とくにCD4陽性T細胞の動脈硬化における関与が報告されたり、慢性関節リウマチ等の慢性炎症疾患と動脈硬化との関連も報告されるなど、動脈硬化における炎症の役割が次々と明らかとなってきている<sup>1-3)</sup>。

### III. 炎症性サイトカインと動脈硬化

動脈硬化の諸段階における炎症において、インターロイキン(IL)-1, IL-6, 腫瘍壊死因子(TNF) $\alpha$ などの炎症性サイトカインは重要な役割を果たしている。すなわちこれらサイトカインによる刺激により誘導される monocyte chemoattractant protein 1(MCP1)等のケモカインは炎症細胞の誘導に重要な役割を果たす一方で vascular cell adhesion molecule type1(VCAM1), intercellular adhesion molecule type 1(ICAM1)やE-Selectin等の接着因子は炎症細胞と内皮細胞との接着を担うなど、炎症性サイトカインに惹起される様々な現象が密接にリンクして動脈硬化の発症・進展に関係している<sup>1, 2)</sup>。われわれは大阪急性冠症候群研究会(OACIS)データベースを用いて心筋梗塞の発症に関与する遺伝子多型を探索した結果、TNFファミリーに属する炎症性サイトカインであるリンホトキシン(LT) $\alpha$ <sup>4)</sup>およびその輸送蛋白であるガレクチン-2(LGALS2)<sup>5)</sup>の遺伝子多型が心筋梗塞の発症に関与していることを見出した。

LT $\alpha$ は205個のアミノ酸からなる分子量25 kDaのタンパクであるが、遺伝子多型の解析の結果、10GA, 252AG, 804CAの3つの遺伝子多型が心筋梗塞発症に関与していた(表1)。なかでもイントロン1領域に存在するLTA252AGと、エクソン3領域に存在して26位のスレオニン(26Thr)からアスパラギン酸(26Asn)へのアミノ酸変異を生じるLT $\alpha$ 804CA多型は連鎖不平衡にあり、協調的に心筋梗塞のリスクを増大することが明らかとなった。すなわち、LTA252のGアレルはAアレルに比較してLT $\alpha$ の転写活性を1.5倍程度に増強させる一方で、LT $\alpha$ 804Aアレルは変異蛋白LT $\alpha$ 26Asnを産生して接着

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒565-0871 吹田市山田丘2-2)

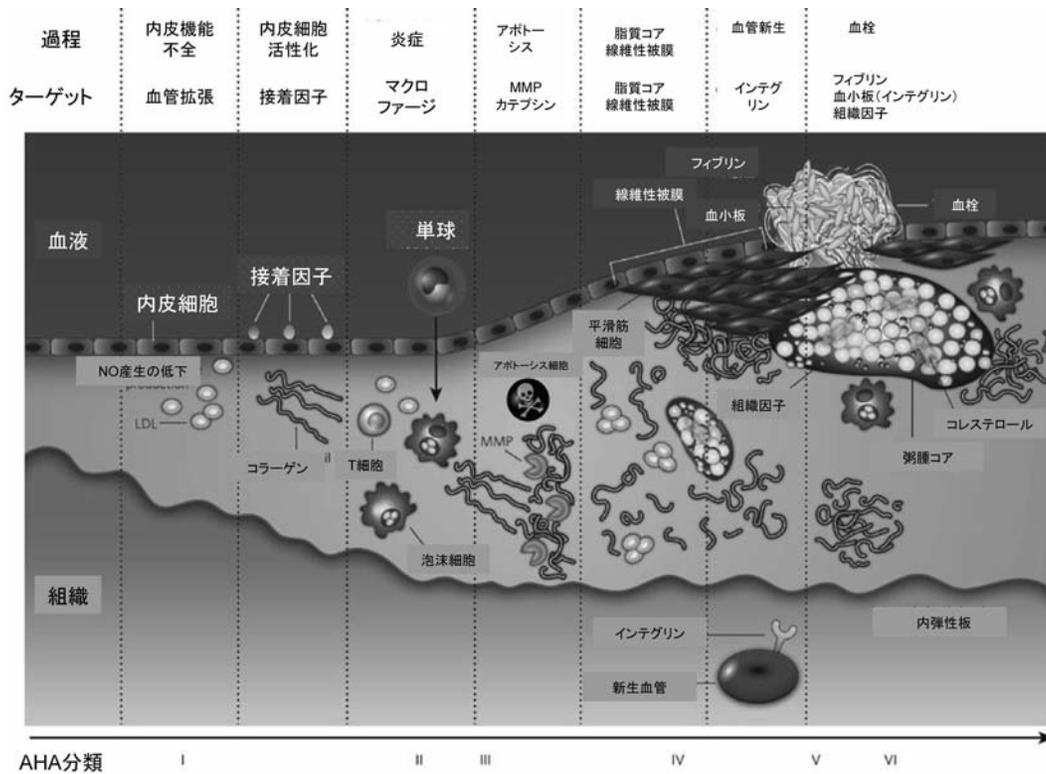


図1 動脈硬化の発症・進展(文献3)より引用改変)

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Sanz J, Fayad ZA: Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. Nature 2008; 451: 953-957. Fig. 1. Copyright © 2008 Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.

表1 リンホトキシン α(LTα)多型の心筋梗塞発症に対するオッズ比

Genotype		MI (N=1,133)	Control (N=1,006)	$\chi^2$ [P value]	OR (95%CI)
exon1 10G>A	GG	416(36.7%)	378(37.6%)	AA vs. GG+GA 21.6 [0.0000033]	1.78 (1.39-2.27)
	GA	504(44.5%)	512(50.9%)		
	AA	213(18.8%)	116(11.5%)		
intron1 252A>G	AA	413(36.5%)	371(36.9%)	GG vs. AA+AG 18.0 [0.000022]	1.69 (1.32-2.15)
	AG	511(45.1%)	516(51.3%)		
	GG	209(18.4%)	119(11.8%)		
exon3 804C>A, T26N	CC	414(36.5%)	374(37.2%)	AA vs. CC+CA 21.6 [0.0000033]	1.78 (1.39-2.27)
	CA	506(44.7%)	516(51.3%)		
	AA	213(18.8%)	116(11.5%)		

LTα 遺伝子の3つの多型はおおの約1.7~1.8倍程度の心筋梗塞発症のリスクを有していた(文献4)より改変。  
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. Nat Genet 2002; 32: 650-654. Table 3. © 2002 Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.

因子 VCAM1 と E-Selectin の産生をさらに増強することが明らかとなった(図2)。また心筋梗塞生存退院例における検討により、LTα252G アレル保有群ではG アレル非保有群に比較して心筋梗塞発症後の総死亡率も高率であることも明らかとなった(図3)<sup>6)</sup>。すなわち炎症性サイトカインであるLTαの遺伝子多型が心筋梗塞の発症のみならず予後にも関与することが疫学的検討により示された。

そこで次に炎症性サイトカインであるLTαの動脈硬化に関与する機序を解明するために基礎的検討を行った。まずLTα刺激により血管内皮細胞において誘導されるシグナルをDNAマイクロアレイを用いて検討した。その結果LTα刺激により接着因子やケモカイン等のmRNAの発現が増強することが示され(図4)、炎症性サイトカインとしてのLTαの役割が確認された<sup>7, 8)</sup>。またLTα刺激は

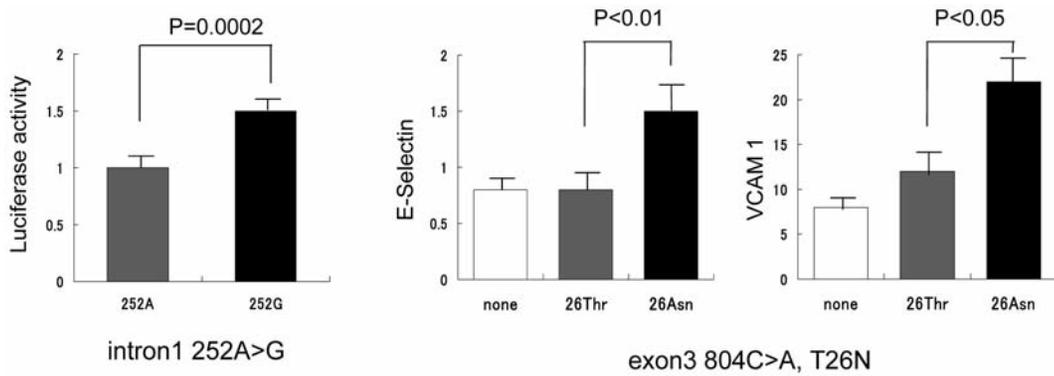


図2 リンホトキシン  $\alpha$  (LT $\alpha$ ) 多型によるタンパク活性への影響  
 LT $\alpha$  252G アレルでは LT $\alpha$  の mRNA 転写が増強し, LT $\alpha$  804A アレルにともなう LT $\alpha$  変異蛋白 26Thr は 26Asn に比較して血管平滑筋細胞における接着因子の発現を増強する(文献4)より改変).

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. Nat Genet 2002; 32: 650-654. Fig. 3. © 2002 Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.

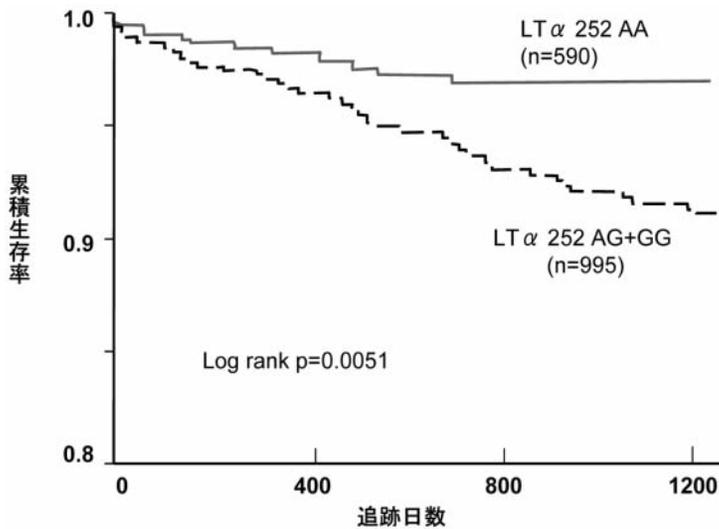


図3 心筋梗塞発症後におけるリンホトキシン  $\alpha$  (LT $\alpha$ ) 多型別の累積生存率  
 LT $\alpha$  252 の G アレル保有群 (GG+GA) では G アレル非保有群 (AA) に比較して, 心筋梗塞生存退院後の累積生存率は低率であった(文献6)より改変).

Copyright © 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Mizuno H, Sato H, Sakata Y, Ohnishi Y, Hishida E, Kinjo K, Nakatani D, Shimizu M, Kondo H, Tanaka T, Ozaki K, Hirayama A, Ito H, Otsu K, Hori M: Impact of atherosclerosis-related gene polymorphisms on mortality and recurrent events after myocardial infarction. Atherosclerosis 2006; 185: 400-405. Fig. 1

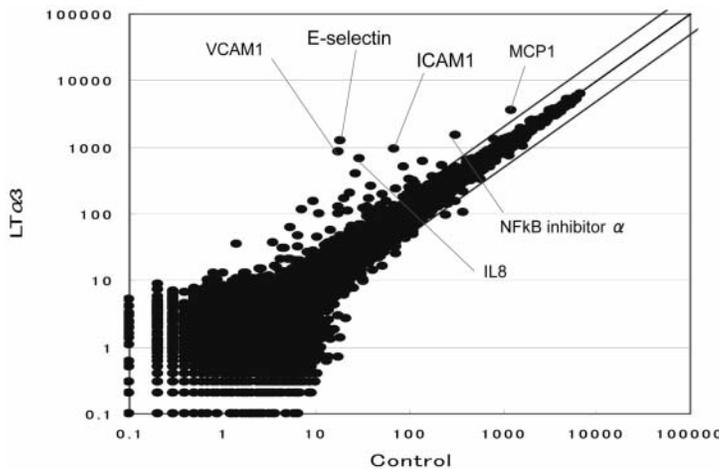


図4 LT $\alpha_3$  刺激による mRNA 発現量の変化 (DNA マイクロアレイ法)

LT $\alpha_3$  刺激により, VCAM1, ICAM1, E-Selectin 等の接着因子や MCP1, IL8 等のケモカインの mRNA 産生は増強した. 横軸に control, 縦軸に LT $\alpha_3$  刺激での各遺伝子の mRNA 発現量をプロットした.

VCAM1, vascular cell adhesion molecule 1; ICAM1, intercellular adhesion molecule 1; MCP1, monocyte chemoattractant protein 1; IL8, interleukin 8

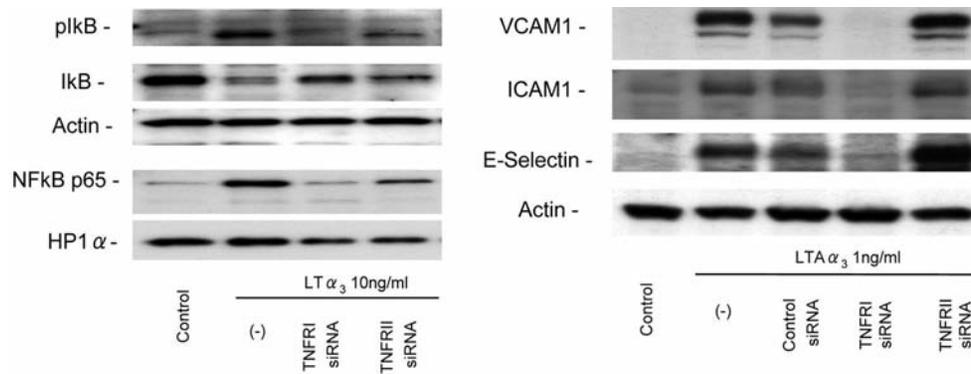


図5 LT $\alpha_3$ 刺激はTNF receptor(TNFR)1/nuclear factor kappa B(NF $\kappa$ B)の活性化を介して接着因子の発現を増強する(文献8)より改変). siRNAを用いてTNFR1をknock downすると, LT $\alpha_3$ 刺激によるI $\kappa$ Bのリン酸化, NF $\kappa$ Bの活性化, VCAM1, ICAM1, E-Selectinの発現が抑制される.

Copyright © 2009 Elsevier Inc. All rights reserved. Suna S, Sakata Y, Shimizu M, Nakatani D, Usami M, Matsumoto S, Mizuno H, Ozaki K, Takashima S, Takeda H, Tanaka T, Hori M, Sato H: Lymphotoxin-alpha3 mediates monocyte-endothelial interaction by TNFR1/NF-kappaB signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 374-378. Fig. 1B, Fig. 2C

細胞接着因子の発現を増強するだけでなく、実際に血管内皮細胞と単球との接着を増強したが、この経路には TNFI 型受容体(TNFR I)を介した NF $\kappa$ B の古典的経路の活性化が関与しており、さらにはホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ(PI3K)/Akt 経路を介していた(図5)<sup>7, 8)</sup>。すなわち動脈硬化の初期段階に重要な役割を果たす単球と血管内皮細胞との接着に LT $\alpha$  が NF $\kappa$ B 活性化を介して関与しており、さらには LT $\alpha$  遺伝子多型の存在によりその関与がさらに増強することが示された。現在 LT $\alpha$  をはじめとした炎症関連遺伝子の多型が薬剤有効性の良いマーカーとしてテーラーメイド医療に貢献するか否か検討を行っている<sup>9)</sup>。

#### IV. 動脈硬化における炎症性マーカー

冠動脈疾患のリスク管理において炎症のコントロールが肝要であるが、炎症のコントロールを適切に行うためにはまず、冠動脈疾患症例において炎症の評価を行うことが大切である。これまで多くの炎症マーカーが提案されてきたが、なかでもその評価を確立しているのは感染、細胞障害等によって上昇する急性期タンパクの代表である C 反応性ペプチド、CRP(C-reactive protein)である。従来の CRP の測定方法は免疫比濁法が主流を占めており、その測定感度はせいぜい 0.1 mg/dl 程度であったが、最近ではその感度を高めた高感度(high sensitive, hs)CRP が実臨床で用いられている。hsCRP は 0.01 mg/dl という低濃度から検出が可能だけでなく世界中で標準化された値を共有することが可能であるという利点を有している。

#### V. 予後予測マーカーとしての hsCRP の有用性

hsCRP はこれまでに、虚血性心疾患を有さない群にお

いて将来の心筋梗塞、脳卒中、および末梢血管疾患の予測因子、急性冠症候群および安定虚血性心疾患症例において心血管イベントの予測因子となることが疫学調査によって示されており<sup>10-12)</sup>、単なる炎症性マーカーとしてではなく、冠動脈疾患一次予防、二次予防における予後予測マーカーとしても注目を集めている。Ridker らは Physician's Health Study のコホートを用い、対象の追跡研究開始時の hsCRP 値により層別して対象を 4 群に分割し、心筋梗塞発症との関連を検討した<sup>13)</sup>。その結果、hsCRP 値が最も高値を示した群(CRP $\geq$ 2.11 mg/l)では最も低値を示した群(CRP $\leq$ 0.55 mg/l)に比し、心筋梗塞の発症に対する相対危険度は約 3 倍であった<sup>10)</sup>。この結果は多変量解析において脂質や喫煙などの古典的冠危険因子で補正した後も有意であり、hsCRP 値が健常人における心血管イベントの独立した予測因子であることが示された。また、粥腫の不安定性にも炎症反応が関与することが報告されており、不安定狭心症患者においても hsCRP 高値が独立した予後予測因子であることが報告されている。

われわれは再灌流療法を積極的に施行されている OACIS データベースの症例を用いて、慢性期 hsCRP 値と長期予後の関連を比較した<sup>14)</sup>。1999 年 4 月から 2001 年 6 月までに OACIS に登録された生存退院急性心筋梗塞患者 1309 例を対象に発症から平均 25 日後に測定した hsCRP 値により症例を層別化し生存退院後の予後を比較した。その結果 hsCRP 値が最も高値を示した群(CRP $>$ 0.38 mg/dl)は最も低値を示した群に比し、死亡率は有意に高率であった(8.9% vs 2.0%;  $p < 0.001$ ) (図 6)。また多変量解析によって古典的冠危険因子や梗塞サイズ等で補正した後も、CRP 高値は長期予後の独立した規定因子であった(相対危険度 4.94, 95% 信頼区間 1.13 ~ 21.6)。さらに CRP 高値群は低値群に比して再梗塞による死亡が

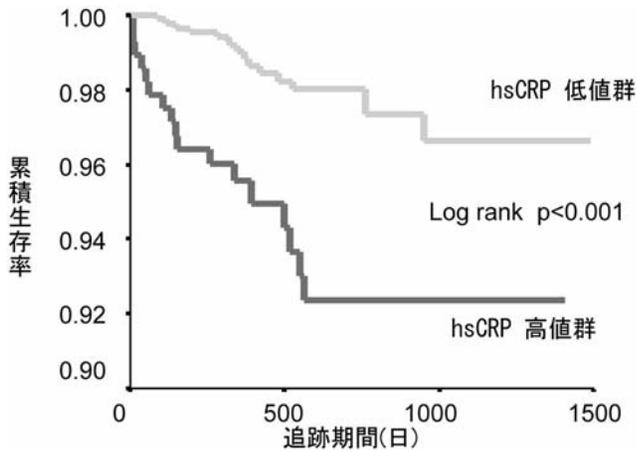


図6 心筋梗塞症例におけるhsCRP値と累積生存率  
心筋梗塞後の症例において、hsCRP値が高値(CRP>0.38 mg/dl)を示した群は低値を示した群に比し、累積生存率は有意に低率であった(文献14)より改変).

Copyright © 2003 Elsevier Inc. All rights reserved. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, Takeda H, Hori M: Impact of high-sensitivity c-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 91: 931-935. Fig. 1

高率であり、炎症マーカーであるhsCRP高値が動脈硬化の重症度や粥腫の不安定性の指標となりうる可能性を示した。これらのことから、hsCRP値は健常人における虚血性心疾患発症の予測因子として、さらに虚血性心疾患発症後の心血管イベントの予測因子として有用であることが示唆された。

#### VI. CRP以外の炎症性マーカー

hsCRP以外にも、血清アミロイドA(SAA)、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)(Lp(a))、ホモシステイン、IL1、IL6、TNF $\alpha$ 、soluble ICAM1(sICAM1)、soluble VCAM1(sVCAM1)などと動脈硬化疾患との関連がこれまでに報告されている(図7)。例えばマウスを用いた研究によりICAM1、VCAM1の接着因子を抑制することにより動脈硬化巣が縮小することが報告されており、大規模臨床研究においても接着因子が動脈硬化のマーカーとなることが報告されている<sup>15)</sup>。しかしながら現時点では感度、汎用性、簡便性などの問題もあり、hsCRPに並ぶ炎症性マーカーは出てきていないのが実情である。ただし、hsCRPは周知の通り動脈硬化に対する特異度は低く、今後hsCRPよりも動脈硬化に対する感度・特異度の高いマーカーの出現が期待されており、そうした意味でpentraxin3(PTX3)が動脈硬化と関連する特異的な炎症マーカーとして注目を集めている。PTX3はCRPと同じpentraxinファミリーに属し、単球・マクロファージ、内皮細胞において産生されるが、肝細胞においては産生されないという特徴をもつ。肝細胞で産生されるため動脈硬化以外の原因でも上昇するCRPと異なり、PTX3は新

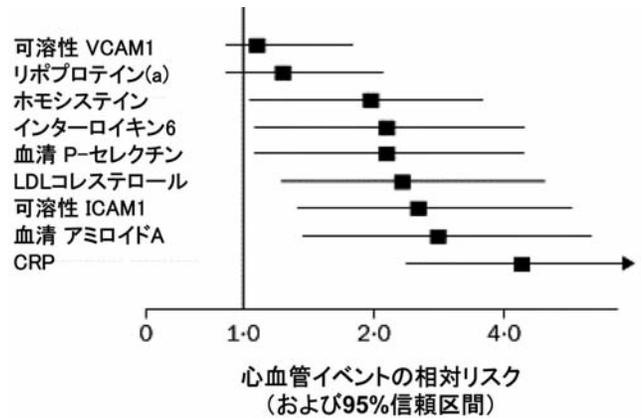


図7 心血管イベント発症に対する各種炎症マーカー(文献15)より改変)

Women's Health Studyからの引用。最高四分位 vs 最低四分位(年齢および喫煙で補正済み)

VCAM1, vascular adhesion molecule 1; ICAM1, intracellular adhesion molecule

Copyright © 2001 Elsevier Ltd. All rights reserved. Ridker PM: Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. Lancet 2001; 358: 946-948.

たな動脈硬化特異的マーカーとなる可能性があり、今後のさらなるエビデンスの集積が期待される<sup>16)</sup>。

#### VII. 治療ターゲット判定のための炎症性マーカー

hsCRPをはじめとした炎症性マーカーは冠動脈疾患発症およびその後の予後における有用な予測因子であることが示されたことから、近年hsCRPをはじめとした炎症性マーカーの値に基づいた治療法の確立が検討されている。現在までhsCRP値を低下させることによって心血管イベントを抑制することを示した直接的なエビデンスは提示されていないが、アスピリンやスタチンを用いた無作為割り付け試験のサブ解析では、それらの薬剤がhsCRP高値群で低値群に比し心血管イベント抑制効果が大きいことが示されている<sup>10, 17, 18)</sup>。

Physician's Health Studyではアスピリン投与により将来の心筋梗塞発症リスクが44%抑制されることが報告され、その心筋梗塞発症抑制効果はCRP高値群においてCRP低値群に比して顕著であった(図8)。Cholesterol and recurrent Events(CARE)trialではスタチン投与においても同様の傾向が示され<sup>17)</sup>、さらにAir Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study(AFCAPS/Tex-CAPS)ではLDLコレステロール高値群のみならずhsCRP高値群においてもスタチンの心血管イベント抑制効果を認めたため、LDLコレステロール値に加えてhsCRP値を治療方針決定のターゲットとする概念が提案された<sup>19)</sup>。この概念はその後多くの臨床試験結果において支持され、例えばPROVE IT-TIMI22試験においてもスタチン治療によるLDLコレステロール値の降下度とは

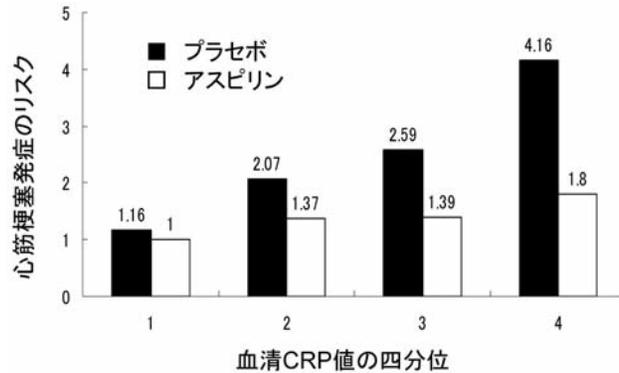


図8 CRP四分位各群における心筋梗塞発症リスク，およびアスピリン治療の効果  
血清CRP高値群では心筋梗塞発症のリスクが高率となるが，アスピリン治療によりそのリスクは低減された。またこのリスク低下はCRP高値群において顕著であった。

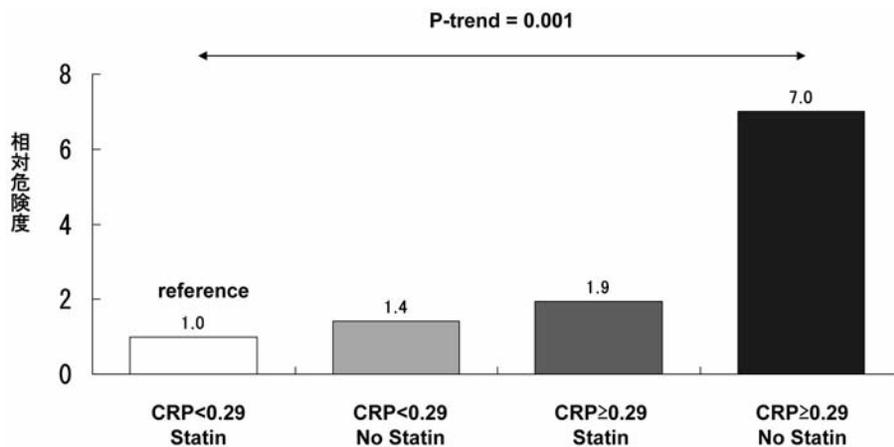


図9 急性心筋梗塞症例の1年死亡率に対する相対危険度(CRP値・スタチン投与の有無による検討)  
CRP低値(<0.29 mg/dl)かつスタチン投与群では1年死亡率が最も低率であり，CRP高値でスタチン非投与群では1年死亡率が最も高率であった(文献22)より改変)。年齢，性別，BMI，糖尿病，高血圧，高脂血症，喫煙歴，心筋梗塞・脳血管障害の既往，Killip≥2，前壁梗塞，再灌流療法，ACE阻害薬，β遮断薬，抗血小板薬で補正。  
Copyright © 2005 Elsevier Inc. All rights reserved. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Nishino M, Ito H, Tanouchi J, Nanto S, Hori M: Relation of C-reactive protein and one-year survival after acute myocardial infarction with versus without statin therapy. Am J Cardiol 2005; 96: 617-621. Fig. 3

無関係に，CRP値が0.2 mg/dl未満に低下した群において心血管イベント発生率は低かった<sup>20)</sup>。

また先日発表されたJUPITOR試験<sup>21)</sup>においてもLDL-Cho 130 mg/dl未満かつCRP高値(CRP≥0.2 mg/dl)である症例においてロスバスタチンが主要血管イベント(心筋梗塞，不安定狭心症，血行再建術，脳卒中)を減少させたことは記憶に新しい。心筋梗塞生存退院例において行ったわれわれの検討においてもスタチンの効果はCRP高値群で顕著であり(図9)<sup>22)</sup>，内外を問わずhsCRP高値症例をターゲットとしたスタチン治療の妥当性が証明されている。すなわち冠動脈疾患のリスク管理において炎症性マーカーを指標にした治療戦略の妥当性が示されつつあ

るといえよう。

### VIII. 終りに

動脈硬化における炎症の役割とそれに対する治療戦略について，炎症性サイトカインとhsCRPに関する知見を中心に概説した。いまや単球や血管の炎症は冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患における大きな治療ターゲットであり，アスピリンやスタチンがhsCRP高値の症例に対する有効な治療戦略となることは周知の事実となりつつある。今後の動脈硬化と炎症のクロストークがさらに明らかにされ，炎症をターゲットとした動脈硬化治療が進展することを期待したい。

## 文 献

- 1) Ross R: Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115-126
- 2) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; **420**: 868-874
- 3) Sanz J, Fayad ZA: Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature* 2008; **451**: 953-957
- 4) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002; **32**: 650-654
- 5) Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, Sato H, Odashiro K, Nobuyoshi M, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T: Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin — alpha secretion in vitro. *Nature* 2004; **429**: 72-75
- 6) Mizuno H, Sato H, Sakata Y, Ohnishi Y, Hishida E, Kinjo K, Nakatani D, Shimizu M, Kondo H, Tanaka T, Ozaki K, Hirayama A, Ito H, Otsu K, Hori M: Impact of atherosclerosis-related gene polymorphisms on mortality and recurrent events after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2006; **185**: 400-405
- 7) Suna S, Sakata Y, Sato H, Mizuno H, Nakatani D, Shimizu M, Usami M, Takashima S, Takeda H, Hori M: Up-regulation of cell adhesion molecule genes in human endothelial cells stimulated by lymphotoxin alpha: DNA microarray analysis. *J Atheroscler Thromb* 2008; **15**: 160-165
- 8) Suna S, Sakata Y, Shimizu M, Nakatani D, Usami M, Matsumoto S, Mizuno H, Ozaki K, Takashima S, Takeda H, Tanaka T, Hori M, Sato H: Lymphotoxin- $\alpha$ 3 mediates monocyte-endothelial interaction by TNFR I/NF- $\kappa$ B signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **379**: 374-378
- 9) Sakata Y, Shimizu M, Suna S, Nakatani D, Usami M, Matsumoto S, Mizuno H, Hori M, Sato H: Biomarkers, single nucleotide polymorphisms and cardiovascular risk after acute myocardial infarction: observations from the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS). *Circ J* 2009; **73** (Suppl 1): 25 (Abstr)
- 10) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973-979
- 11) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; **97**: 425-428
- 12) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; **331**: 417-424
- 13) Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; **103**: 1813-1818
- 14) Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, Takeda H, Hori M: Impact of high-sensitivity c-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 931-935
- 15) Ridker PM: Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001; **358**: 946-948
- 16) Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK: Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: e10-e14
- 17) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; **98**: 839-844
- 18) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr, the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1959-1965
- 19) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1959-1965
- 20) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; **352**: 20-28
- 21) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2195-2207
- 22) Kinjo K, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Nishino M, Ito H, Tanouchi J, Nanto S, Hori M: Relation of C-reactive protein and one-year survival after acute myocardial infarction with versus without statin therapy. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 617-621