

血清クラミジア抗体価と冠動脈硬化症との関連

Association Between Chlamydial Infection and Coronary Artery Disease

島田 和典
 杵野 浩司
 渡辺 嘉郎
 澤野 真人
 佐藤 仁
 蔵田 健
 中村 泰
 代田 浩之
 山口 洋

Kazunori SHIMADA, MD
 Hiroshi MOKUNO, MD
 Yoshiro WATANABE, MD
 Masato SAWANO, MD
 Hitoshi SATO, MD
 Takeshi KURATA, MD
 Tai NAKAMURA, MD
 Hiroyuki DAIDA, MD, FJCC
 Hiroshi YAMAGUCHI, MD, FJCC

Abstract

Recent epidemiological studies have demonstrated the association between *Chlamydia pneumoniae* infection and coronary atherosclerosis. However, the relationship is less clear in the Japanese population.

Serum IgA and IgG antibodies to *Chlamydia*-specific lipopolysaccharide were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 152 consecutive patients (112 males, 40 females, mean age 57 years) who underwent coronary angiography. Patients ($n = 123$) with coronary artery disease (CAD) were defined as having more than 50% diameter stenosis in at least one major coronary artery. The control group ($n = 29$) had normal coronary angiograms.

In the CAD group, there was a high tendency of prevalence of IgA (20% vs 7%, $p = 0.08$) and IgG (54% vs 34%, $p = 0.052$). Prevalence of either IgA or IgG was significantly higher (59% vs 38%, $p = 0.045$) compared with the control group. Although the index of IgA antibody was not significantly different between the CAD and control groups (median 0.52 vs 0.36, $p = 0.19$), the index of IgG antibody was significantly higher in the CAD group than in the control group (median 1.29 vs 0.82, $p = 0.026$). The odds ratios for CAD were 3.4 [95% confidence interval (CI) 0.6-18.7] for the prevalence of IgA, 2.3 (95% CI 0.9-5.2) for the prevalence of IgG, and 2.3 (95% CI 1.0-5.2) for the prevalence of either IgA or IgG.

Patients with CAD tended to have high prevalence of antibodies to *Chlamydia* spp, and these findings suggest an association between chlamydial infection and coronary atherosclerosis in the Japanese population.

J Cardiol 1999; 34(5): 259-265

Key Words

■ Angiography ■ Atherosclerosis ■ Coronary artery disease
 ■ Infectious disease (*Chlamydia pneumoniae*)

はじめに

炎症は動脈硬化の形成の一要因として古くから認識

されてきた^{1,2)}。最近、炎症と動脈硬化との関連を示す報告が増加しており³⁻⁶⁾、その重要性が再認識されている。動脈硬化巣では、マクロファージをはじめと

順天堂大学医学部 循環器内科: 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SHIMADA K, MD, Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421

Manuscript received January 7, 1999; revised May 10 and July 12, 1999; accepted July 13, 1999

する炎症性細胞が集積し、それら細胞群がさまざまな炎症性サイトカインおよび増殖因子を放出することにより、さらに局所の炎症を助長することが、動脈硬化形成やその進行の機序の一つとして考えられている⁷⁾。一方、感染症は炎症を引き起こす重要な要因であり、近年、単純ヘルペスウイルス⁸⁾、サイトメガロウイルス⁹⁾、*Helicobacter pylori*^{10,11)}や*Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*)¹¹⁻¹⁷⁾による感染が、従来の冠危険因子とは独立して冠動脈硬化症と関連するとの報告が相ついでいる。

*C. pneumoniae*はグラム陰性菌の一つであり、ヒトに感染する第3のクラミジア種として1989年に分離同定された¹⁸⁾。ヒトには一般に肺炎、気管支炎、咽頭炎、副鼻腔炎などの気道感染の起原菌となるが¹⁸⁾、Saikkuら¹²⁾が、*C. pneumoniae*に対する抗体価と急性心筋梗塞や慢性冠動脈硬化症との関連性を報告して以来、同様の報告や免疫組織染色、電子顕微鏡、ポリメラーゼ連鎖反応法により動脈硬化巣での存在が証明されている¹⁹⁻²¹⁾。またクラミジア感染に有効なマクロライドの投与が虚血性心疾患の二次予防に有効との報告もあり^{22,23)}、とくに注目されている病原体の一つである。

しかし、欧米に比べ虚血性心疾患の発症率の低い我が国での報告は少なく^{24,25)}、それらの関連は明らかではない。そこで今回我々は、冠動脈造影検査を施行した症例において、血清クラミジア抗体価を測定し、クラミジア感染と冠動脈硬化症との関連の有無について検討した。

対象と方法

1. 対象

1998年2月6日-6月30日の期間、当院で冠動脈造影検査を施行し、血液サンプルの採取が可能であった連続282例中、正常冠動脈造影所見であった29例を対照群、主要冠動脈に50%以上の狭窄を有し対照群と年齢、性別をマッチさせた123例を冠疾患群と定義し、計152例(男性112例、女性40例、平均年齢57歳)を対象とした。冠動脈造影検査施行時の臨床診断は、心筋梗塞症57例、狭心症84例、心筋疾患5例、弁膜症6例であった。

2. 方法

1) 採血

緊急冠動脈造影検査の施行症例以外は、少なくとも12時間絶食のもと冠動脈造影検査施行時に採血を行い、分離した血清をクラミジア抗体価および血清脂質の測定に用いた。緊急冠動脈造影検査の施行症例は、造影検査時の採血による血清をクラミジア抗体価の測定に用い、また病状が安定し点滴治療が終了した時点での空腹時採血による血清を脂質検査に用いた。

2) クラミジア抗体価測定

クラミジア抗体価測定はクラミジア属リポ多糖体抗原を用いたenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法キット(クラミジアAbキットIgA MX およびIgG MX, Medac製)により測定した²⁶⁻²⁸⁾。サンプル、陰性コントロール、ブランクの吸光度から次式により抗体価を算出し、1.11以上を抗体陽性とした。

$$\text{抗体価} = (\text{サンプル吸光度} - \text{ブランク吸光度}) / (\text{陰性コントロール吸光度} - \text{ブランク吸光度} + 0.32)$$

3) 血清脂質測定

血清コレステロールと中性脂肪は酵素法、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールはMg沈殿法、低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)コレステロールはFriedewaldの式にて算出した。

4) 統計解析

平均値の差の検定はStudentのunpaired *t*検定、割合の検定は χ^2 検定を用いた。クラミジア抗体価は正規分布を示さないため、検定はMann-Whitney *U*検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 臨床背景

冠疾患群と対照群との比較では、body mass index (24.5 ± 5.8 vs 24.1 ± 4.3)、高血圧合併率(59% vs 42%)、および喫煙率(69% vs 56%)には有意差を認めなかったが、糖尿病合併率は冠疾患群において有意に高率であった(41% vs 19%, $p < 0.05$; Table 1)。

血清脂質の比較では、冠疾患群は対照群に比べHDLコレステロール(44 ± 12 vs 52 ± 11 mg/dl, $p < 0.001$)およびアポ蛋白A-I(118 ± 25 vs 132 ± 18 mg/dl, $p < 0.01$)が有意に低値であった。総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、アポ蛋白B, Eは両群間で有意差を認めなかった。血糖値は、冠疾患群が

Table 1 Clinical characteristics of study groups

	Control group (n=29)	CAD group (n=123)	p value
Age (yr)	56±12	58±8	NS
Sex (male/female)	19/10	93/30	NS
Body mass index (kg/m ²)	24.1±4.3	24.5±5.8	NS
Diabetes mellitus (%)	19	41	<0.05
Hypertension (%)	42	59	NS
Smoking history (%)	56	69	NS

Values are mean ± SD.
CAD=coronary artery disease.

Table 2 Comparison of lipidic and glycemic measurements between the control and CAD groups

	Control group (n=29)	CAD group (n=123)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	191±40	197±38	NS
Triglycerides (mg/dl)	147±78	164±99	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	52±11	44±12	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	114±35	121±31	NS
Apolipoproteins (mg/dl)			
Apo A-I	132±18	118±25	<0.01
Apo B	106±26	110±24	NS
Apo E	4.4±1.1	4.7±1.3	NS
Glucose (mg/dl)	96±18	114±48	0.09

Values are mean ± SD.
HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein.
Other abbreviation as in Table 1.

対照群に比べ高い傾向を認めた(114 ± 48 vs 96 ± 18 mg/dl, *p* = 0.09; **Table 2**).

2. クラミジア抗体陽性率, 抗体価およびオッズ比

冠疾患群が対照群に比べ, 免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig) A 抗体陽性率 (20% vs 7%, *p* = 0.08), IgG 抗体陽性率 (54% vs 34%, *p* = 0.052) は高い傾向を認め, IgA 抗体または IgG 抗体のいずれか一方でも陽性の率は, 冠疾患群において有意に高値であった (59% vs 38%, *p* = 0.045). クラミジア抗体価については, 冠疾患群は対照群に比べ, IgA 抗体では有意差を認めなかったが (中央値 0.52 vs 0.36, *p* = 0.19), IgG 抗体では有意に高値であった (1.29 vs 0.82, *p* =

Table 3 Seropositive ratios and median indexes of *Chlamydia*-specific lipopolysaccharide antibodies in the control and CAD groups

	Control group (n=29)	CAD group (n=123)	p value
IgA			
Seropositive ratio (%)	2 (7)	25 (20)	0.08
Median index	0.36	0.52	0.19
IgG			
Seropositive ratio (%)	10 (34)	67 (54)	0.052
Median index	0.82	1.29	0.026
IgA and/or IgG			
Seropositive ratio (%)	11 (38)	72 (59)	0.045

Ig=immunoglobulin. Other abbreviation as in Table 1.

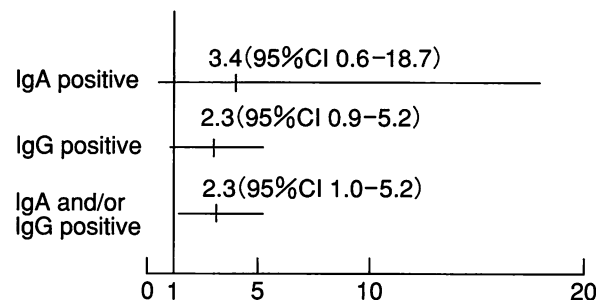


Fig. 1 Odds ratios for angiographic coronary artery disease according to the presence of *Chlamydia*-specific lipopolysaccharide antibodies

() : 95% confidence interval (CI).
Abbreviation as in Table 3.

0.026; **Table 3**).

冠疾患群の対照群に対するオッズ比は, IgA 抗体陽性 3.4 (95% 信頼区間 0.6-18.7), IgG 抗体陽性 2.3 (95% 信頼区間 0.9-5.2), IgA 抗体または IgG 抗体陽性 2.3 (95% 信頼区間 1.0-5.2) であった (**Fig. 1**).

3. 病変枝数別によるクラミジア抗体価

IgG 抗体価の中央値は, 対照群 (0 枝病変, 29 例) 0.82, 一枝病変 (37 例) 1.79, 多枝病変 (86 例) 1.09 であり, 一枝病変群は 0 枝病変群に比べ有意に高値であった (*p* < 0.05). IgA 抗体価は 3 群間で有意差を認めなかった (**Fig. 2**).

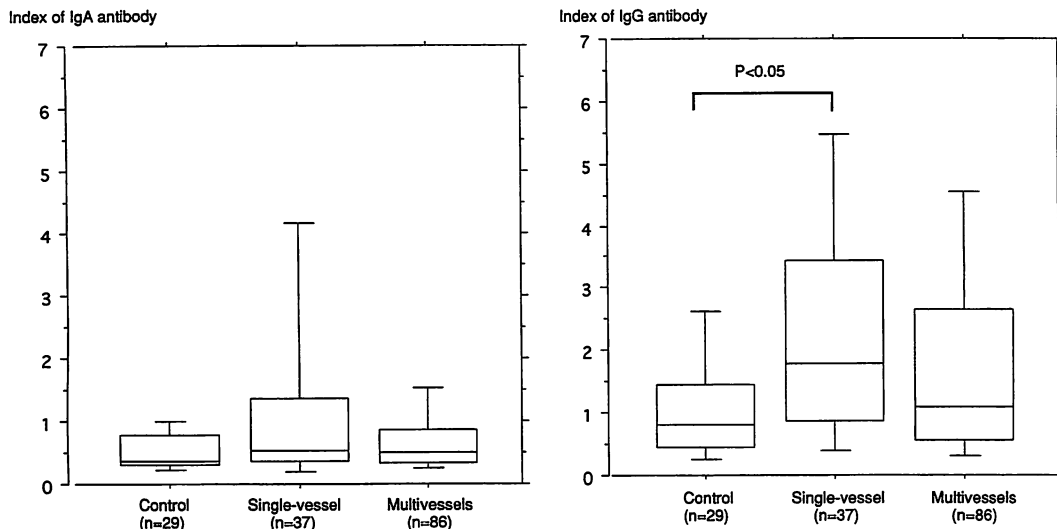


Fig. 2 Comparison of indexes of *Chlamydia*-specific lipopolysaccharide antibodies between the control group and patients with single-vessel disease and multivessel disease

Indexes of IgA and IgG antibodies shown as the box showing the 25th to 75th percentiles containing the median line and the lines showing the 10th to 90th percentiles.

Abbreviation as in Table 3.

考 察

今回の検討において、冠疾患群は対照群に比べクラミジア IgA 抗体および IgG 抗体陽性率が高い傾向を認め、両抗体のいずれか一方でも陽性である率は有意に高く、IgG 抗体価は有意に高値であったことにより、クラミジア感染が冠動脈硬化症と関連する可能性が示された。

一般にクラミジア初感染では、はじめ IgM 抗体、その後 IgG 抗体および IgA 抗体が上昇し、2 回目以降の感染では主に IgG 抗体および IgA 抗体が産生され、初感染では IgM 抗体が指標になる^{29,30)}。クラミジア感染症は終生免疫ではなく、再感染や持続感染の存在が示されているが、IgA 抗体および IgG 抗体のこれら感染様式との関連はまだ明らかではない。一般に IgA 抗体の半減期は 5-6 日、IgG 抗体の半減期は IgA 抗体の 5-6 倍との報告から³¹⁾、IgA 抗体がより慢性持続感染の指標になる可能性も考えられるが、現時点では、IgA 抗体陽性や IgG 抗体陽性それぞれにクラミジア感染を示す意義があると考えられる。

Saikku ら¹²⁾ が、急性心筋梗塞や慢性冠動脈硬化症患者において血清クラミジア抗体価が対照群に比べ有意に高いと報告して以来、冠動脈硬化症患者において血

清抗体価が高値であるとする報告が相ついだ^{11,13,14,17)}。また Helsinki Heart Study の前向きコホート研究¹⁵⁾では、*C. pneumoniae* に対する抗体やクラミジア属リポ多糖体免疫複合体が、冠動脈イベントの発症前から高値であると報告されたことや、動脈硬化巢に *C. pneumoniae* が存在し、正常部位ではほとんど検出されないことが確認されたことも¹⁹⁻²¹⁾、クラミジア感染と冠動脈硬化症との関連を示すものと考えられる。しかし、これまでのクラミジアに対する血清抗体価と動脈硬化症との関連についての報告は、多くが断面調査であり^{11-14,16,17,24,25)}、前向き調査は少ない¹⁵⁾。最近の前向き調査で、新規心筋梗塞発症と発症前のクラミジア血清抗体価との間には有意な関係が認められなかったとの報告もあり³²⁾、今後も十分な検討が必要と思われる。一方、欧米に比べ冠動脈硬化症の有病率が低い我が国においては、Shiotani ら²⁴⁾と Miyashita ら²⁵⁾による 2 つの報告がある。両報告とも抗体陽性率は、対照群に比べ冠疾患群で高率であったと述べており、今回の我々の結果と一致している。ただし、Shiotani ら²⁴⁾の報告は、冠疾患群 51 例、対照群 51 例の計 102 例を対象にし、そのうち冠動脈造影検査を施行しているのは 18 例のみであった。また Miyashita ら²⁵⁾の報告では、*C. pneumoniae* に対する抗体を免疫蛍光抗体法により測

定し、冠疾患群160例と年齢、性別をマッチさせた対照群とを比較検討している。

冠動脈硬化症例においてクラミジア感染が合併しやすく、抗体価が二次的に上昇している可能性も考えられるが、クラミジア感染の冠動脈硬化形成における機序についてさまざまな報告がされている。*C. pneumoniae*は自らエネルギー産生の機構を持たないため、細胞内に寄生することが必要な偏性細胞内寄生細菌であり、主な感染細胞としてはマクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞であるとされている³³⁾。とくにクラミジア感染を受けたマクロファージは、インターロイキン1や腫瘍壊死因子- α を産生し、血管局所の炎症を誘発し内皮細胞障害を引き起こす誘因となりうる³⁴⁾。また、クラミジアから放出されるリポ多糖体はLDLと結合し、変性LDLの産生を促す可能性や³⁵⁾、リポ多糖体免疫複合体が血管内皮細胞を障害したり、血液凝固促進因子の産生を亢進させるとの報告もあり³⁶⁾、これらが複雑に動脈硬化の形成に関与していると考えられる。

クラミジア感染と冠動脈硬化症との関連を示す結果が得られたため、さらに我々は冠動脈硬化症の重症度との関連を検討した。病変枝数別にIgAとIgGの抗体価を比較したところ、IgG抗体は対照群に比べ一病変群で有意に高値であったが、多病変群とは有意差を認めなかった。すなわち、クラミジア感染は病変枝数を冠動脈硬化症の重症度とした場合、本検討では関連を認めなかった。クラミジア感染と急性心筋梗塞との関連についての報告^{12,17)}もあることから、今後は急性冠症候群や血栓症などの病変枝数以外の病態との関係についても、検討が必要である。

一般に、クラミジア抗体保有率は高齢者や男性で高値であるとされているが³⁷⁾、今回検討した2群間には、糖尿病の有病率が冠疾患群において高率であった以外は、body mass index、高血圧合併率および喫煙歴に有意差を認めなかった。今回の症例において、糖尿病の有無とクラミジア抗体陽性率や各抗体価との関連を検討したが、有意な関係は認められなかった。同様に血清脂質の比較では、冠疾患群においてHDLコレステロールとアポ蛋白A-Iがともに低値であったが、これらの値とクラミジア抗体との間にも関連は認められな

かった。

これまでクラミジア抗体価の測定時期と冠動脈硬化症との関連を詳細に検討した報告がないため、今回の検討においては、クラミジア抗体測定の採血を冠動脈造影検査時に行った。今後は縦断研究により複数の時期に採血を行い、いずれの抗体価がより冠動脈硬化症と関連するのか検討する必要があると思われる。

本研究にはいくつかの限界を有する。今回の検討は断面調査であり、因果関係を直接証明することはできない。また一定期間内に冠動脈造影検査を施行した症例を対象にしているため、冠疾患群に比べ対照群の症例数が少ないことを考慮する必要がある。その後、年齢、性別が対照群と同様な一般健康人138人を対象とし、今回測定に用いたクラミジア抗体を測定したところ、IgA抗体およびIgG抗体陽性率は、それぞれ10%、38%であり、本検討に用いた対照群の陽性率とほぼ同様であった。一方、これまで*C. pneumoniae*と冠動脈硬化症との関連を検討した報告の多くは、*C. pneumoniae*に対する抗体を免疫蛍光抗体法により測定している^{11-17,24,25)}。今回我々が測定に用いたものは、クラミジア属に特異的なリポ多糖体を抗原としたELISA法であるため、*C. pneumoniae*種に特異的な抗体を測定しているのではないが、Verkooyenら³⁸⁾や井上ら³⁹⁾は、今回用いたELISA法と免疫蛍光抗体法との比較を行い、このELISA法の有用性を報告している。

今後は冠動脈硬化症患者において、今回用いたELISA法と従来用いられていた免疫蛍光抗体法との両測定による抗体陽性率の比較、冠動脈硬化症との関連についての大規模な前向き研究、さらにはマクロライド投与などによる大規模な薬物介入試験が必要と思われる。

結 論

我が国においても、冠疾患群ではクラミジアに対するIgA抗体およびIgG抗体陽性率が高い傾向を認めたことや、IgG抗体価が高値であったことにより、クラミジア感染と冠動脈硬化症とが関連する可能性が示唆された。ただし、今回の検討では統計学的な差がわずかであることや、病変枝数とは相関しないことから、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

要 約

欧米では、*Chlamydia pneumoniae*と冠動脈硬化症との関連についての報告が相ついでいる。しかし我が国における検討は少なく、今回我々はクラミジア感染と冠動脈硬化症との関連について検討した。

当院で冠動脈造影検査を施行した連続282例中、正常冠動脈造影所見の29例を対照群、主要冠動脈に50%以上の狭窄を有し対照群と年齢、性別をマッチさせた123例を冠疾患群と定義し、これら計152例(男性112例、女性40例、平均年齢57歳)を対象とした。冠動脈造影検査施行時に採血を行い、クラミジア属リポ多糖体抗原を用いたELISAキットにより免疫グロブリン(Ig)A抗体およびIgG抗体を測定し、その抗体価と冠動脈硬化症との関連を比較検討した。

冠疾患群は対照群に比べ、IgA抗体陽性率(20% vs 7%, $p=0.08$)、IgG抗体陽性率(54% vs 34%, $p=0.052$)はいずれも高い傾向を認め、IgA抗体またはIgG抗体のいずれか一方でも陽性の率は、冠疾患群において有意に高率であった(59% vs 38%, $p=0.045$)。冠疾患群の対照群に対するオッズ比は、IgA抗体陽性3.4(95%信頼区間0.6-18.7)、IgG抗体陽性2.3(95%信頼区間0.9-5.2)、IgA抗体またはIgG抗体陽性2.3(95%信頼区間1.0-5.2)であった。IgG抗体価の比較では、冠疾患群は対照群に比べ有意に高値であったが(中央値1.29 vs 0.82, $p=0.026$)、IgA抗体価の比較では、両群間に有意差を認めなかった(中央値0.52 vs 0.36, $p=0.19$)。

我が国においても、冠疾患群ではクラミジアに対するIgA抗体およびIgG抗体陽性率が高い傾向を認めたことや、IgG抗体価が高値であったことにより、クラミジア感染と冠動脈硬化症とが関連する可能性が示唆された。ただし、今回の検討では統計学的な差がわずかであることや、病変枝数とは相関しないことから、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

J Cardiol 1999; 34(5): 259-265

文 献

- Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB: The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. N Engl J Med 1974; **290**: 1275-1278
- Kostis JB, Turkevich D, Sharp J: Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. Am J Cardiol 1984; **53**: 997-999
- 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
- Mehta JL, Saldeen TG, Rand K: Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 1217-1225
- Ridker PM: Inflammation, infection, and cardiovascular risk: How good is the clinical evidence? Circulation 1998; **97**: 1671-1674
- Tracy RP: Inflammation in cardiovascular disease: Cart, horse, or both? Circulation 1998; **97**: 2000-2002
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992; **326**: 242-250
- Cunningham MJ, Pasternak RC: The potential role of viruses in the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation 1988; **77**: 964-966
- Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR, McCollum CH, DeBakey ME: High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. Lancet 1987; **II**: 291-293
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC: Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; **71**: 437-439
- Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, Northfield TC: Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995; **311**: 711-714
- 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; **II**: 983-986
- Thom DH, Wang SP, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, Weiss NS: Chlamydia pneumoniae stain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991; **11**: 547-551
- Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR: Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA 1992; **268**: 68-72
- Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK:

- Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 273-278
- 16) Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P: Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; **87**: 1130-1134
 - 17) 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
 - 18) Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Wang SP: Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydia sp. strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 1989; **39**: 88-90
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, Woods ML, Anderson JL: Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1555-1561
 - 22) Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS Study Group: Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. *Lancet* 1997; **350**: 404-407
 - 23) Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; **96**: 404-407
 - 24) Shiotani K, Miyashita N, Soejima R, Kikuchi Y, Mishima N, Fujii J, Yoshida S: Clinical significance of anti-Chlamydia pneumoniae IgG-antibody titer elevation in coronary artery disease. *JJPA* 1996; **10**: 263-267 (in Jpn with Eng abstr)
 - 25) Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, Matsushima T: An association of antibody against Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease observed in Japan. *Eur Heart J* 1998; **19**: 971
 - 26) Brade L, Holst O, Kosma P, Zhang YX, Paulsen H, Krause R, Brade H: Characterization of murine monoclonal and murine, rabbit, and human polyclonal antibodies against chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1990; **58**: 205-213
 - 27) Holst O, Brade L, Kosma P, Brade H: Structure, serological specificity, and synthesis of artificial glycoconjugates representing the genus-specific lipopolysaccharide epitope of Chlamydia spp. *J Bacteriol* 1991; **173**: 1862-1866
 - 28) Brade L, Brunnemann H, Ernst M, Fu Y, Holst O, Kosma P, Naher H, Persson K, Brade H: Occurrence of antibodies against chlamydial lipopolysaccharide in human sera as measured by ELISA using an artificial glycoconjugate antigen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; **8**: 27-41
 - 29) Sarov I, Insler V, Sarov B: Specific serum IgA antibodies in the diagnosis of active viral and chlamydial infections. *in* New Horizons in Microbiology (ed by Sanna A, Morace G). Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1984; pp157-168
 - 30) Surcel HM, Syrjala H, Leinonen M, Saikku P, Herva E: Cell-mediated immunity to Chlamydia pneumoniae measured as lymphocyte blast transformation in vitro. *Infect Immun* 1993; **61**: 2196-2199
 - 31) Tomasi TB, Grey HM: Structure and function of immunoglobulin A. *Prog Allergy* 1972; **16**: 81-213
 - 32) Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulain S, Hennekens CH: Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; **99**: 1161-1164
 - 33) Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK, Kuo CC: In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with Chlamydia pneumoniae. *J Clin Microbiol* 1995; **33**: 2411-2414
 - 34) Williams DM, Bonewald LF, Roodman GD, Byrne GI, Magee DM, Schachter J: Tumor necrosis factor alpha is a cytotoxin induced by murine Chlamydia trachomatis infection. *Infect Immun* 1989; **57**: 1351-1355
 - 35) Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA: The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**: 2704-2708
 - 36) Tipping PG, Malliaros J, Holdsworth SR: Procoagulant activity expression by macrophages from atheromatous vascular plaques. *Atherosclerosis* 1989; **79**: 237-243
 - 37) Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Benditt EP: Chlamydia pneumoniae, strain TWAR and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; **14**(Suppl K): 66-71
 - 38) Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, Snijder RJ, Van den Bosch JM, Van Helden HP, Verbrugh HA: Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997; **46**: 959-964
 - 39) 井上秀一郎, 諸岡達也, 廣田 修, 尾内一信, 山口 覚, 又野浩美, 田中美紀: Chlamydia pneumoniae 感染症のスクリーニングにおける抗 Lipopolysaccharide 抗体測定. *小児感染免疫* 1996; **8**: 3-6