

直接冠動脈形成術を施行した女性の急性心筋梗塞における背景と予後

Clinical Manifestations and Outcome of Acute Myocardial Infarction in Women Treated With Primary Coronary Angioplasty

片山 敏郎
岩崎 義博
山本 唯史
吉岡 正人
中嶋 寛^{*1}
鈴木 伸^{*1}
矢野 捷介^{*2}

Toshiro KATAYAMA, MD
Yoshihiro IWASAKI, MD
Tadashi YAMAMOTO, MD
Masato YOSHIOKA, MD
Hiroshi NAKASHIMA, MD^{*}
Shin SUZUKI, MD^{*1}
Katsusuke YANO, MD, FJCC^{*2}

Abstract

Objectives. The differences in presentation, complications, and outcome of acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty were compared in male and female patients.

Methods. Consecutive patients with acute myocardial infarction who were admitted within 12 hr of onset underwent primary percutaneous coronary intervention, including 120 female (31%) and 264 male (69%) patients.

Results. There were significantly more patients with diabetes mellitus (42% vs 31%, $p = 0.03$), and hyperlipidemia (56% vs 38%, $p = 0.001$), and fewer patients with current smoking (10% vs 60%, $p < 0.0001$) in the female group than in the male group ($p < 0.01$). The female group was significantly older (75 ± 11 vs 67 ± 12 years, $p < 0.0001$). The value of acute phase brain natriuretic peptide was significantly higher (483 ± 543 vs 306 ± 404 pg/ml, $p = 0.001$) and peak creatine kinase value was significantly lower ($1,743 \pm 1,732$ vs $2,855 \pm 2,997$ IU/l, $p = 0.0003$) in the female group than in the male group. Both Killip's classification on admission ($p = 0.04$) and Thrombolysis in Myocardial Infarction grade soon after mechanical reperfusion therapy ($p = 0.03$) were significantly worse in the female group. There were significantly more patients with heart failure in the female group (40% vs 27%, $p = 0.04$). The cardiac mortality rates during 6 months was significantly higher in the female group (11% vs 5%, $p = 0.02$). However, multivariate analysis showed that female sex was not an independent predictor of cardiac death.

Conclusions. Female patients with acute myocardial infarction seemed to have a poor prognosis, in spite of lower peak creatine kinase value and higher brain natriuretic peptide value. The reasons for poorer outcomes in women were considered to be patient background, such as higher age and diabetes mellitus, and condition of heart failure on admission.

J Cardiol 2006 Sep; 48(3): 133-140

Key Words

■Myocardial infarction, treatment ■Prognosis ■Natriuretic peptides, brain
■Angioplasty

光晴会病院 循環器センター循環器科: 〒852-8053 長崎県長崎市葉山1-3-12; ^{*1}長崎市民病院 循環器科, 長崎; ^{*2}長崎大学大学院医歯薬総合研究科 循環病態制御内科学, 長崎

Department of Cardiology, Kouseikai Hospital, Nagasaki; ^{*1}Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Nagasaki;

^{*2}Department of Cardiovascular Medicine and Course of Medical and Dental Science, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University, Nagasaki

Address for correspondence: KATAYAMA T, MD, Department of Cardiology, Kouseikai Hospital, Hayama 1-3-12, Nagasaki, Nagasaki 852-8053; E-mail: snowman-kt@syd.odn.ne.jp

Manuscript received June 13, 2006; revised July 10, 2006; accepted July 10, 2006

はじめに

直接冠動脈形成術による発症早期の再灌流療法の普及に伴い、急性心筋梗塞の生命予後は改善している^{1,2)}。一方、虚血性心疾患における性差については、女性において発症頻度が低く、高齢で、喫煙以外の冠危険因子が多いことが知られている³⁻⁶⁾。急性心筋梗塞の予後についても複数の報告があるが、その多くが女性のほうが生命予後が不良であると結論されている^{3,4,7-9)}。その理由については、高齢者が多いことや、典型的な症状が少なく、来院や診断の遅れ、さらには積極的治療を受ける頻度が低いことなどが考察されている^{4,10,11)}。

しかしながら、我が国での急性期に直接冠動脈形成術により再灌流療法を施行しえた患者に限定した急性心筋梗塞の性差についての報告は少なく、その予後については明らかであるとはいえない。

そこで今回我々は、直接冠動脈形成術を施行した女性の急性心筋梗塞患者において冠危険因子を含めた患者背景、発症後の血液生化学データ、左心機能、臨床経過を検討し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的に本研究を行った。

対象と方法

対象は2001年1月-2005年10月の期間に発症12時間以内に当院に来院した急性心筋梗塞患者連続384例であり、後ろ向きに検討を行った。急性心筋梗塞の診断基準としては、30分以上持続する胸痛、心電図上のST上昇、心筋逸脱酵素の一連の上昇とした。

方法は384例を女性群(120例)と男性群(264例)に2分し、患者背景、急性期の血清生化学検査値、左心機能、6ヵ月間の臨床経過を比較検討した。

左心機能については再灌流療法直後の急性期および発症2-3週後の亜急性期に左室造影を右前斜位30度で行い、面積・長さ法を用いて左室駆出率を計測した。ただし、右前斜位30度では回旋枝領域の評価は困難なため、回旋枝梗塞の72例を除外して行った。

治療については、アスピリン200mgおよびチクロピジン200mg内服後に血栓溶解療法は行わず、全例に対して直接冠動脈形成術により再灌流を行い、327例にステントを使用した。

再灌流前後の冠動脈血流はThrombolysis in

Myocardial Infarction(TIMI)分類を用いて評価し、来院時の心不全の程度はKillip分類を用いた。

血液、生化学的データとしては、発症24時間後の急性期に脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)値、心房性ナトリウム利尿ペプチド値、および高感度C反応性蛋白(high sensitive C-reactive protein: hsCRP)値を測定し、クレアチンキナーゼ(creatinine kinase: CK)値については、来院後、4時間おきに最高値まで測定し、そのCK最高値および発症-CK最高値到達時間も計測した。

追跡期間は6ヵ月間とし、合併症として心破裂、急性冠閉塞、亜急性ステント内血栓症、梗塞後狭心症、心室不整脈3連発以上の心室頻拍もしくは心室細動)、心不全[New York Heart Association(NYHA)心機能分類 度以上]、心臓死を評価した。

統計解析としては、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。さらに、多変量解析を用いて、心臓死の予測因子を検討した。

結 果

女性群、男性群それぞれの患者背景をTable 1に示す。384例中、女性群は120例(31%)であった。女性群において有意に高齢であり(75 ± 11 vs 67 ± 12 歳, $p < 0.0001$)、喫煙者の割合が有意に低く(10% vs 60% , $p < 0.0001$)、高脂血症(56% vs 38% , $p = 0.001$)、糖尿病(42% vs 31% , $p = 0.03$)の頻度が有意に高かった。家族歴や、梗塞前狭心症、陳旧性心筋梗塞の頻度に有意差はなかった。発症-来院時間、再灌流時間にも差は認められなかった。

また、Table 2に示すように生化学的データでは、女性群で急性期のBNP値が有意に高値であり(483 ± 543 vs 306 ± 404 pg/ml, $p = 0.001$)、CK最高値およびhsCRP値が有意に低値であった(CK最高値: $1,743 \pm 1,732$ vs $2,855 \pm 2,997$ IU/l, $p = 0.0003$; hsCRP値: 2.72 ± 3.40 vs 3.72 ± 4.15 mg/dl, $p = 0.03$)。また、急性心筋梗塞発症年齢中央値63歳で若年群と高齢群に2分し、BNP値を比較すると、高齢群で有意に高値であった(343 ± 317 vs 416 ± 411 pg/ml, $p = 0.009$)。

Table 3に来院時の血行動態を示す。来院時のKillip分類では女性群で有意に不良であった($p = 0.04$)。

血管造影による所見をTable 4に示す。責任冠動脈、

Table 1 Comparison of patient characteristics

	Female (n = 120)	Male (n = 264)	p value
Age(yr)	75 ± 11	67 ± 12	< 0.0001
Current smoking	12(10)	157(59)	< 0.0001
Hypertension	73(61)	144(55)	NS
Diabetes mellitus	50(42)	84(32)	0.03
Hyperlipidemia	67(56)	100(38)	0.001
Family history	43(36)	77(29)	NS
Within 24 hr angina pectoris	56(47)	128(48)	NS
Time onset to arrival(hr)	5.2 ± 9.7	4.7 ± 9.11	NS
Time onset to reperfusion(hr)	6.4 ± 9.9	6.0 ± 10.0	NS
Prior myocardial infarction	16(13)	38(14)	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

Within 24 hr angina pectoris : Presence of angina pectoris 24 hr prior to onset of acute myocardial infarction.

Table 2 Laboratory findings

	Female (n = 120)	Male (n = 264)	p value
BNP(pg/ml)	483 ± 543	306 ± 404	0.001
ANP(pg/ml)	73 ± 74	58 ± 81	NS
Peak CK(IU/l)	1,743 ± 1,732	2,855 ± 2,997	0.0003
HsCRP(mg/dl)	2.72 ± 3.40	3.72 ± 4.15	0.03
Norepinephrine(pg/ml)	1,632 ± 1,637	1,846 ± 1,126	NS
Epinephrine(pg/ml)	153 ± 155	218 ± 205	NS
Troponin T on admission(ng/ml)	0.51 ± 0.69	0.49 ± 0.70	NS
Total cholesterol(mg/dl)	221 ± 39	199 ± 40	0.002
HDL(mg/dl)	57 ± 16	47 ± 15	0.0001
Lipoprotein(a)(mg/dl)	27 ± 20	34 ± 13	NS
BUN(mg/dl)	18.9 ± 8.3	16.6 ± 8.4	NS
Creatinine(mg/dl)	0.9 ± 0.8	0.8 ± 0.6	NS
Peak CK time from onset(hr)	7.6 ± 7.0	11.8 ± 8.2	NS(0.07)

Values are mean ± SD.

BNP = brain natriuretic peptide; ANP = atrial natriuretic peptide; Peak CK = maximum value of creatine kinase; HsCRP = high sensitivity C-reactive protein; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; BUN = blood urea nitrogen on admission.

自然再開通の頻度，左室造影による左心機能，ステント使用頻度などには両群間に差は認められなかった。しかしながら，多枝疾患の頻度は，女性群で有意に高かった(51% vs 39%， $p = 0.02$)。また，冠動脈形成術前のTIMI gradeに差はないものの，直接冠動脈形成術直後のTIMI gradeは，女性群で有意に不良であった($p = 0.03$)。

6ヵ月間の経過観察期間における合併症の比較をTable 5に示す。心破裂，急性閉塞，亜急性血栓性閉

塞，冠動脈バイパス術の施行，梗塞後狭心症，心室不整脈の出現頻度に有意差は認められなかった。しかしながら，経過中の心不全(40% vs 27%， $p = 0.04$)，および心臓死(11% vs 5%， $p = 0.02$)の頻度が女性群で有意に不良であった。女性群の心臓死は13例に認められ，その原因は心不全8例，心破裂4例，不整脈によると思われる突然死1例であった。しかしながら，Table 6に示すように，多変量解析の結果，女性は心臓死の独立予測因子とはならなかった。

Table 3 Hemodynamic data on admission

	Female (n = 120)	Male (n = 264)	p value
Heart rate(beats/min)	83 ± 19	81 ± 21	NS
Systolic blood pressure(mmHg)	122 ± 34	119 ± 36	NS
Killip ⅓ classification			0.04
	5⅓(43)	15⅓(60)	
	2⅓(23)	4⅓(16)	
	20(17)	25(9)	
	21(18)	38(14)	

Continuous values are mean ± SD. () %.

Table 4 Comparison of angiographical findings

	Female (n = 120)	Male (n = 264)	p value
Culprit vessel			NS
LMT	⅓(2)	⅓(2)	
LAD	60(50)	129(49)	
RCA	34(28)	8⅓(31)	
LCX	24(20)	48(18)	
Spontaneous recanalization	44(37)	93(35)	NS
TIMI grade pre PCI			NS
TIMI 0	50(42)	121(46)	
TIMI 1	26(22)	50(19)	
TIMI 2	37(31)	77(29)	
TIMI 3	7(6)	16(6)	
TIMI grade post PCI			0.03
TIMI 0	⅓(3)	⅓(1)	
TIMI 1	⅓(2)	⅓(1)	
TIMI 2	⅓(4)	⅓(3)	
TIMI 3	110(92)	250(95)	
Multivessel disease	61(51)	103(39)	0.02
Stent use	103(86)	224(85)	NS
LVEF in the acute phase(%)	52 ± 12	51 ± 12	NS
LVEF in the sub-acute phase(%)	56 ± 14	56 ± 14	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

Culprit vessel = culprit coronary artery of acute myocardial infarction; LMT = left main trunk coronary artery; LAD = left anterior descending coronary artery; RCA = right coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery; Spontaneous recanalization = presence of spontaneous recanalization(TIMI 0 or ⅓); TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction classification; PCI = percutaneous coronary intervention; Stent use = use of coronary stenting; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Table 5 Comparison of major complications during 6 months follow-up

	Female (n = 120)	Male (n = 264)	p value
Cardiac rupture	4(3)	4(2)	NS
Sub-acute thrombosis	⅓(2)	⅓(3)	NS
Acute closure	1(1)	1(0.4)	NS
IABP use	⅓(8)	17(6)	NS
Post infarction angina	⅓(8)	15(6)	NS
Q wave infarction	8⅓(68)	177(67)	NS
CABG	⅓(4)	13(5)	NS
VT and/or Vf	43(36)	93(35)	NS
Heart failure	48(40)	71(27)	0.04
Cardiac death	13(11)	12(5)	0.02

() : %.

Cardiac rupture = patients with cardiac rupture; Sub-acute thrombosis = patients with re-occlusion by sub-acute thrombosis; Acute closure = patients with abrupt vessel closure; IABP = intraaortic balloon pumping; CABG = patients required coronary artery bypass grafting; VT and/or Vf = patients with ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation.

Table 6 Predictors of cardiac death by multivariate analysis during 6 months follow-up

	Odds ratio	95% CI	p value
Killip ⅓ classification on admission	8.6	1.9 - 32.9	0.007
H-peak CK	5.6	1.2 - 26.2	0.03
H-BNP	3.8	1.0 - 1.7	0.04
H-CRP	1.2	0.9 - 1.7	0.07
Diabetes mellitus	1.1	0.9 - 1.6	0.08
Female	1.1	0.8 - 1.5	NS
H-age	1.1	0.8 - 1.6	NS
H-ANP	1.1	0.8 - 1.5	NS
Multivessel disease	1.2	0.6 - 2.8	NS
Poor LV contraction	1.2	0.8 - 3.5	NS
Within 24 hr angina pectoris	0.6	0.3 - 1.2	NS
Anterior myocardial infarction	1.1	0.6 - 2.5	NS

H: Above the median value of the parameters.

CI = confidence interval; Poor LV contraction = low ejection fraction(< 45%) on acute phase. Other abbreviations as in Table 2.

考 察

急性心筋梗塞の性差については、女性のほうが一般に予後不良であると報告されている^{3,4,7-9}。その明らかな原因はいまだ不明であるが、原因の一つとして女

性群では高齢者が多く、直接冠動脈形成術などによる積極的な再灌流療法を受ける頻度が少ないことも挙げられている^{4,10,11}。そこで本研究では、直接冠動脈形成術を施行した急性心筋梗塞患者を対象とすることにより、急性期治療におけるバイアスをなくした状況での性差の影響を検討した。

患者背景では女性群で有意に高齢であり、非喫煙者、高脂血症および糖尿病の頻度が有意に高かった。

女性に高齢者が多いということは、閉経前の急性心筋梗塞発症が少ないことが一因と考えられ、女性ホルモンが急性心筋梗塞に対し抑制的に作用しているといえる。女性ホルモンであるエストロゲンには心血管疾患を予防する作用を有している。その作用は、脂質代謝、糖代謝の改善や降圧作用といった危険因子を軽減させる間接的な作用^{12,13}と、血管内皮細胞の成長および再生を促進させ、血管を修復する直接的な作用^{14,15}よりなる。つまり、こういった女性ホルモンの働きにより閉経前の女性では、急性心筋梗塞発症が抑制されていると考えられる。

また、女性群で喫煙患者頻度が有意に低かった点においては、男女間のライフスタイルの差異が大きく影響していると考えられる。また、本研究において急性期の臨床検査値に着目すると、女性群でhsCRP値が有意に低値であった。全身性の炎症が急性心筋梗塞の発症、経過に深い関連を有し、また急性期のCRP値が高値であると予後不良であることも、我々を含めて複数の報告がされている¹⁶⁻¹⁸。今回の検討で、男性群で発症急性期の炎症性マーカーが高値であった理由としては、男性群に喫煙者が多く、喫煙がサイトカイン産生を促進し^{19,20}、炎症反応を引き起こし^{21,22}、CRPを上昇させる²³との報告もあることから、男性群では発症前より炎症所見が高度であった可能性も考えられる。

また、喫煙は血管内皮機能を傷害し^{24,25}、血小板凝集を促進し²⁴、冠攣縮を誘発しやすい²⁵ことも報告されている。すなわち、喫煙者が有意に多い男性群では、冠動脈の動脈硬化自体は軽度であっても急性心筋梗塞を発症しやすい^{26,27}と考えられる。本研究でも男性において多枝疾患の頻度は有意に低く、急性心筋梗塞発症時には動脈硬化は軽度であったと推測される。

今回の検討では、従来の複数の報告同様^{5,6}、女性群においてCK最高値が有意に低値であった。急性心

筋梗塞におけるCK最高値は一般に、梗塞サイズを反映する^{28,29}といわれ、CK最高値と左心機能は負の相関があるとの報告³⁰もある。一方、以前我々は急性心筋梗塞において再灌流療法後、CK最高値到達時間が早期の症例ほど微小循環障害が軽微で予後が良好であることを報告した³¹。本研究ではCK最高値到達時間において両群間に有意差は認められなかったが、男性群がよりCK最高値到達時間が短い傾向を認めた。つまり、女性群ではCK最高値が低いものの、冠動脈形成術後のTIMI gradeが不良であり、微小循環障害が大きく、さらに遷延している可能性が考えられる。また、男女の体格の差がCK最高値に影響している可能性も考えられる。

本研究では、冠動脈形成術前のTIMI gradeに差は認められなかったものの、冠動脈形成術後のTIMI gradeが女性群で有意に不良であった。つまり、急性心筋梗塞発症急性期に直接冠動脈形成術により治療を行っても、女性では良好な再灌流を獲得しにくいと考えられる。この原因については女性群で糖尿病患者が有意に多く、糖尿病と再灌流後の微小循環障害の関連が大きいことによる可能性も考えられる^{32,33}。

また、BNPについては、我々も以前本誌に報告しているように、急性心筋梗塞急性期に高値であるものほど主要合併症が多く、生命予後も不良である³⁴⁻³⁷。本研究でも、女性群ではBNP値が高値であり、予後が不良であった。BNP値が女性群で高値であった背景として、加齢によるBNP値の上昇も一因と考えられ、本研究においても、若年群と高齢群に2分し、BNP値を比較すると、高齢群で有意に高値であった。また、BNP値は血行動態、心不全の指標としても有用であるが、我々のデータにおいても、女性群で来院時のKillip gradeは有意に不良であった。つまり、本研究において、女性群の冠動脈形成術後の急性期BNP値が高値を示した理由として、高年齢である点、来院の時点ですでに心不全の程度が重症である点、冠動脈形成術後のTIMI gradeが有意に不良であり良好な再灌流を獲得しにくい点、患者背景として有意に多枝疾患が多い点などが推測される。

本研究において、左心収縮能に差が認められなかったにもかかわらず、女性群は心不全48例、心臓死13例が認められ、有意に予後不良であった。この原因として、患者背景が有意に高齢であり、糖尿病、高脂血

症の頻度が高かった点と来院時の心不全の程度が強かったことが考えられる。つまり、我々も以前報告しているように急性心筋梗塞においては、糖尿病の合併は良好な再灌流を獲得しにくく、左心機能、生命予後を不良とする^{32,33}。また、一般的に高齢者の急性心筋梗塞は予後不良であることより、これらの患者背景の差が結果に影響を及ぼしていると推測される。そこで多変量解析を行うと、女性であることは心臓死の有意な独立因子とはなりえなかった。また、女性のみ120例において同様に心臓死についての予測因子を検討すると、来院時の心不全およびBNP高値が有意であった。これらより、女性の急性心筋梗塞が予後不良であるということは性差による影響のみでなく、患者背景や来院時の血行動態に依存している可能性は否定できない。性差そのものの影響であることを証明するにはより多くの症例により年齢、危険因子など患者背景を補正して判断する必要がある。

本研究の限界

本研究における限界点を以下に示す。1) 後ろ向き

研究である。2) 対象とした症例数が少数であり、小規模研究である。3) 半年間の経過観察であり、長期予後が不明である。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。5) 入院後、冠動脈形成術により再灌流を行った症例を対象としているので、突然死など来院前の死亡例が除外されており、バイアスとなっている可能性がある。

上記のように今回の研究は症例数、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する必要がある。

結 論

直接冠動脈形成術により再灌流療法を行った女性の急性心筋梗塞では、男性に比べて高齢であり、非喫煙者の割合も高かった。また、糖尿病や高脂血症の合併が多く、CK最高値は低いものの、急性期のBNP値は高く、予後としては心不全、心臓死が多いが、心臓死の独立予測因子とはならなかった。

要 約

目 的: 女性の急性心筋梗塞患者については、一般的に予後不良と報告されているが、その原因についてはいまだ明らかではない。そこで本研究では直接冠動脈形成術を施行した女性心筋梗塞患者の背景や臨床経過の特徴を検討し、予後が不良である成因を明らかにする。

方 法: 対象は発症12時間以内に来院し、直接冠動脈形成術により再灌流を行った連続384例である。女性が120例(31%)、男性が264例(69%)であり、両群間で患者背景や臨床検査値、合併症や予後を比較検討した。

結 果: 患者背景では、女性群で有意に高齢であり(75 ± 11 vs 67 ± 12歳, $p < 0.0001$)、喫煙者の頻度が有意に低く(10% vs 60%, $p < 0.0001$)、高脂血症(56% vs 38%, $p = 0.001$)、糖尿病(42% vs 31%, $p = 0.03$)の頻度が有意に高かった。女性群で急性期の脳性ナトリウム利尿ペプチド値が有意に高値であり(483 ± 543 vs 306 ± 404 pg/ml, $p = 0.001$)、クレアチンキナーゼ最高値が有意に低値であった(1,743 ± 1,732 vs 2,855 ± 2,997 IU/l, $p = 0.0003$)。来院時のKillip分類($p = 0.04$)および再灌流療法直後のTIMI分類($p = 0.03$)では女性群で有意に不良であった。6ヵ月の経過観察期間中、女性群で心不全(40% vs 27%, $p = 0.04$)および心臓死(11% vs 5%, $p = 0.02$)が有意に高頻度に認められたが、多変量解析の結果、女性は心臓死の予測因子とはならなかった。

結 論: 再灌流療法を行った女性の急性心筋梗塞では、高齢で非喫煙者および糖尿病や高脂血症の合併が多く、クレアチンキナーゼ最高値は低いものの、急性期の脳性ナトリウム利尿ペプチド値は高く、予後としては心不全、心臓死が多いが、心臓死の独立予測因子とはならなかった。

文献

- 1) Degeare VS, Dangas G, Stone GW, Grines CL : Interventional procedures in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; **141**: 15 - 24
- 2) Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA ; Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team(C-PORT): Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**: 1943 - 1951
- 3) Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL: Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; **104**: 3034 - 3038
- 4) Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD: Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women(the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996; **78**: 9 - 14
- 5) Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study(JACSS)Investigators: " Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction ". *Circ J* 2006; **70**: 217 - 221
- 6) Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Kanna M, Iwahashi, N, Okuda J, Nozawa N, Ozaki H, Yano H, Nakati T, Kusama I, Umemura S: " Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction ". *Circ J* 2006; **70**: 222 - 226
- 7) Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J Jr: Acute myocardial infarction in women: Influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1 - 7
- 8) Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS; GUSTO -B Angioplasty Substudy Investigators: Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: Results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO -B)Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004; **147**: 133 - 139
- 9) Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, Aymong ED, Stuckey TD, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Negoita M, Fahy M, Cristea E, Turco M, Leon MB, Grines CL, Stone GW: Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: Results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC)trial. *Circulation* 2005; **111**: 1611 - 1618
- 10) Kostis JB, Wilson AC, O Dowd K, Gregory P, Chelton S, Cosgrove NM, Chirala A, Cui T: Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction: A statewide study: MIDAS study Group: Myocardial Infarction Data Acquisition System. *Circulation* 1994; **90**: 1715 - 1730
- 11) Yarzebski J, Col N, Pagley P, Savageau J, Gore J, Goldberg R: Gender differences and factors associated with the receipt of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* 1996; **131**: 43 - 50
- 12) Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK: Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; **407**: 538 - 541
- 13) Lobo RA: Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 982 - 989
- 14) Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW: Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; **95**: 1768 - 1772
- 15) Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW: Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: Estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; **95**: 1505 - 1514
- 16) Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P: C-reactive protein in acute myocardial infarction: Association with heart failure. *Am Heart J* 2003; **145**: 1094 - 1101
- 17) Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J: C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **108**: 282 - 285
- 18) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K: Prognostic value of serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; **69**: 1186 - 1191
- 19) Karimi K, Sarir H, Mortaz E, Smit JJ, Hosseini H, De Kimpe S, Nijkamp FP, Folkerts G: Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res* 2006; **7**: 66
- 20) Reynolds PR, Cosio MC, Hoidal JR: Cigarette Smoke-induced Egr-1 Upregulates Pro-inflammatory Cytokines in Pulmonary Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 Apr 6; [Epub ahead of print]
- 21) Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F: Smoking and asthma: Clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006; **129**: 661 - 668
- 22) Mascitelli L, Pezzetta F: Tobacco smoke, systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006; **259**: 332
- 23) Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M, Kugiyama K, Ogawa H: Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J* 2006; **70**: 8 - 13
- 24) Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald GA: Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; **76**: 6 - 14
- 25) Choudhury M, Marsh JD: Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999; **107**: 254 - 261
- 26) Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, Ross J Jr: Myocardial infarction in young

- patients: An analysis by age subsets. *Circulation* 1986; **74**: 712 - 721
- 27) Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G : Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 654 - 661
- 28) Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD : Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972; **46**: 640 - 648
- 29) Norris RM, Whitlock RML, Barrat-Boyes C, Small CW: Clinical measurement of myocardial infarct size: Modification of a method for the estimation of total creatine phosphokinase release after myocardial infarction. *Circulation* 1975; **51**: 614 - 620
- 30) Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; **61**: 1048 - 1056
- 31) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yamamoto T, Yoshioka M, Yano K : Prognostic significance of time-delay to peak creatine kinase after direct percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *Int Heart J* 2005; **46**: 771 - 781
- 32) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K: Clinical outcomes and left ventricular function in diabetic patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Int Heart J* 2005; **46**: 607 - 618
- 33) Katayama T, Nakashima H, Furudono S, Honda Y, Suzuki S, Yano K: Predictive factors of deteriorating left ventricular function after direct percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction. *J Cardiol* 2004; **43**: 205 - 213 (in Jpn with Eng abstr)
- 34) Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, Honda H, Suzuki S, Yano K: Clinical significance of acute-phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol* 2003; **42**: 195 - 200
- 35) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen 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
- 36) Omland T, Persson A, Ng L O Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Karfold M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; **106**: 2913 - 2918
- 37) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K: Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1656 - 1661