

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591067

研究課題名(和文) エリスロポエチンによる心筋梗塞再灌流後の冠循環改善効果についての研究

研究課題名(英文) Effectiveness of Erythropoietin Administration on Coronary Circulation in Patients After Acute Myocardial Infarction

研究代表者

平田 久美子(Hirata, Kumiko)

大阪教育大学・教育学部・教授

研究者番号：10382152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：エリスロポエチンは腎性貧血の治療薬であるが、動物実験にて心筋梗塞の梗塞範囲の縮小効果があることが報告されている。本研究では、ヒトの心筋梗塞後に投与することによって、慢性期に冠動脈血流の改善がみられ、心筋梗塞の広がりを抑制するという結果が得られた。心筋梗塞後の心機能の低下から、心不全を発症する可能性が高いことが知られており、心不全の発症を未然に防ぐことは、心筋梗塞慢性期の患者のQOLの改善、医療費の抑制にもつながることが期待される。こうした点からも、本研究の臨床医療に対する貢献度は高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Background: Erythropoietin(EPO) has been found to have anti-apoptotic and tissue protective effects on the myocardium. The aim of the present study was to assess the effect of EPO administration on coronary circulation in patients with acute myocardial infarction(AMI). Methods and Results: Sixty-one patients admitted with AMI were randomly assigned to 2 groups (29 control and 32 EPO groups), and given single dose intravenous administration of EPO or saline. Coronary flow reserve(CFR) was measured 1 week, 1 month and 8 months after AMI. Cardiac MRI was also performed 1 month after AMI to assess transmural extent of infarction. CFR improved significantly in EPO group after 8 months after AMI. The control group had a tendency of greater transmural extent of infarction than that of EPO group. Conclusions: EPO administration could have a favorable effect on coronary circulation and a preventive effect on transmural extension of infarction in patients after myocardial infarction.

研究分野：循環器内科

キーワード：冠循環

## 1. 研究開始当初の背景

腎性貧血の治療薬として用いられているエリスロポエチン(EPO)には、虚血反応性サイトカインとしての生物活性があることが明らかにされた。体内で産生されるEPOの主体は腎から排泄され、骨髄に赤血球造血因子として作用する内分泌物質であるが、これとは別に、EPOは、心血管系組織において、血管新生効果や血管内皮前駆物質の動員などの作用を持つ生存因子としての役割を果たしている。これまでの研究から、障害心筋ではEPO受容体の発現が強力に誘導され、EPOに対する感受性が高まること、心筋細胞はEPOに反応してvascular endothelial growth factor(VEGF)などの血管内皮細胞増殖因子を分泌させて血管新生を誘導すること、心筋梗塞・再灌流実験モデルにおいて、EPO投与は、急性期には心筋細胞壊死の抑制による梗塞サイズの縮小効果、慢性期には左室リモデリングの抑制効果があることが示されている。こうした、EPOの障害心筋保護作用による心不全予防効果を期待して、心筋梗塞に対する新たな薬物補充方法としての関心が寄せられている。しかしながら、これまでの基礎研究の結果では、EPOによる血管新生の促進作用が心筋保護効果をもたらす要因と考えられるものの、冠微小循環に与える効果については明らかではない。(Komuro I, et al. J Clin Invest 2010;120. 2016)

一方、冠血流予備能は、冠微小循環の指標として知られている。冠血流予備能は、冠動脈のATPに対する反応性を評価する指標であり、薬物治療による冠微小循環の改善効果判定や心筋梗塞・心不全の予後予測などに用いられる臨床的に有用な指標である。我々の研究グループは、ドブラ・フローワイヤーや経胸壁心エコーを用いた冠循環の研究を継続的に行っている。ドブラ・フローワイヤーを用いて冠動脈狭窄モデル(ビーグル犬)を用いた冠循環の基礎的検討から(Akasaka T, et al.

JACC, 2003; 4, 1554)、心筋梗塞再灌流後の予後予測(Akasaka T. et al. Circulation. 2002;106:3051)、虚血性心疾患の診断(Hirata K, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2006 19:165)および薬物介入や冠危険因子の冠循環に及ぼす影響についても報告し、超音波ドプラ法による冠循環評価の臨床的有用性を明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

エリスロポエチン(EPO)投与による心筋梗塞後の心筋保護効果が期待されている。実験モデルにおいて、血管新生の促進効果が認められるものの、心筋梗塞患者の冠循環に及ぼす影響については明らかではない。本研究の目的は、EPO投与が再灌流後の冠循環に及ぼす影響を明らかにし、急性心筋梗塞に対する新たな薬物補充療法としての有効性を検討することである。

## 3. 研究の方法

### 1. 臨床研究

心筋梗塞再灌流療法成功例を対象に、EPO投与による冠微小循環の改善と慢性期左室リモデリング抑制との関係を明らかにするため、以下のことを検討する。

(無作為割付プラセボ対照二重盲検臨床試験)

EPO投与が心筋梗塞・急性期の冠微小循環に及ぼす影響

血管新生促進因子と慢性期冠微小循環の関係

冠微小循環の改善効果と慢性期心筋salvageの関係(造影MRIを用いた検討)

### 2. 基礎研究

心筋梗塞再灌流動物モデルにEPOを投与し、血管新生の誘導と冠微小循環の関係を明らかにするために以下のことを検討する。

## 血管新生促進因子と冠微小循環の改善効果の関係

### 慢性期心筋組織における毛細血管の増殖と冠微小循環の改善効果の関係

### 冠微小循環改善効果と梗塞心筋の組織学的変化および心筋梗塞サイズとの関係

### EPO 投与量 (100 IU/kg と 200 IU/kg) による上記項目に対する影響

## 4. 研究成果

前壁梗塞患者61症例のうち、EPO群は32例、コントロール群は29例であった。クレアチンキナーゼのピーク値 (EPO群: 2749±1912, コントロール群: 2234±1480 U/L,  $p=0.26$ )、発症1週間後のCFR値 (EPO群: 2.1±0.5, コントロール群: 1.9±0.5,  $p=0.12$ ) は2群間で差を認めなかった。8ヵ月後の左室駆出率に差は認めなかったが (EPO群: 53±7, コントロール群: 50±7%,  $p=0.19$ )、発症8ヶ月後におけるEPO群のCFR値 (2.9±0.6) はコントロール群 (2.6±0.5) に比して有意に高値であった ( $p=0.04$ )。心臓MRIにおける梗塞のサイズ (EPO群: 19±12, コントロール群: 16±9%,  $p=0.40$ ) は2群間で差を認めなかったが、壁深達度においてEPO群 (2.2±1.3) は、コントロール群 (2.9±1.2) に比して低い傾向が認められた ( $p=0.06$ )。

Table 1. Baseline clinical characteristics

	EPO (n = 32)	Control (n = 29)	p value
Age, yrs	68 ± 12	71 ± 11	0.309
Men, n (%)	26 (81%)	23 (79%)	0.849
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23 ± 2	22 ± 3	0.212
Diabetes mellitus, n (%)	8 (25%)	5 (17%)	0.460
Hypertension, n (%)	21 (66%)	16 (55%)	0.404
Hypercholesterolemia, n (%)	12 (38%)	6 (21%)	0.151
Re-perfusion time, min	358 ± 239	400 ± 235	0.389
Peak creatine kinase, U/l	2749 ± 1912	2233 ± 1480	0.261
Infarct location			
Proximal left ascending descending artery, n (%)	15 (47%)	16 (55%)	0.873
Concomitant therapy, n (%)			
ACE-I/ARB	9 (28%)	9 (31%)	0.804
Beta-receptor blockers	2 (6%)	1 (3%)	0.537
Statin	7 (22%)	4 (14%)	0.412
TIMI flow grade after PCI 2/3	7/25	5/24	0.649
Vascular endothelial growth factor (pg/ml)	41 ± 24	35 ± 27	0.222

ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; TIMI = thrombolysis in myocardial infarction; EPO = erythropoietin

Table 2. Blood cell count

	Baseline	7 days	1 month	8 months
RBC (10 <sup>4</sup> cells/ $\mu$ l)				
EPO	438.9 ± 56.8	411.8 ± 53.2	426.7 ± 60.7	435.7 ± 44.6
Control	445.3 ± 52.0 <sup>†</sup>	416.3 ± 51.9	428.3 ± 45.9	427.8 ± 53.6
Hb (g/dl)				
EPO	14.1 ± 1.9 <sup>‡</sup>	13.0 ± 1.7	13.3 ± 1.8	13.4 ± 1.4
Control	13.9 ± 2.0 <sup>§</sup>	12.7 ± 1.9	13.0 ± 1.4	13.1 ± 1.6
Ht (%)				
EPO	40.4 ± 4.9	37.6 ± 6.6	39.3 ± 5.0	39.8 ± 3.9
Control	40.2 ± 5.1	38.0 ± 5.2	38.9 ± 4.0	39.3 ± 4.6

EPO = erythropoietin; RBC = red blood cell; Hb = hemoglobin; Ht = hematocrit <sup>†</sup> $p=0.038$  versus 7 days; <sup>‡</sup> $p=0.021$  versus 7 days; <sup>§</sup> $p=0.029$  versus 7 days

Table 3. Echocardiographic measurements

	EPO (n = 32)	Control (n = 29)	p value
LV diastolic diameter / systolic diameter (mm)			
1 week	47 ± 6 / 32 ± 6	45 ± 6 / 30 ± 5	0.382 / 0.155
1 month	45 ± 6 / 30 ± 5	43 ± 3 / 30 ± 4	0.394 / 0.910
8 months	45 ± 6 / 31 ± 5	45 ± 4 / 31 ± 4	0.884 / 0.972
LV endodiastolic volume / endosystolic volume (ml)			
1 week	110 ± 29 / 59 ± 22	97 ± 22 / 52 ± 18	0.178 / 0.354
1 month	96 ± 30 / 49 ± 24	95 ± 17 / 48 ± 14	0.951 / 0.841
8 months	96 ± 25 / 46 ± 19	103 ± 32 / 55 ± 25	0.548 / 0.366
LV ejection fraction (%)			
1 week	48 ± 8	47 ± 7	0.910
1 month	51 ± 9	51 ± 7	0.951
8 months	53 ± 8	49 ± 9	0.211
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )			
1 week	101 ± 29	100 ± 21	0.982
1 month	91 ± 30	95 ± 24	0.783
8 months	87 ± 20	104 ± 28	0.105
Left atrial volume (ml)			
1 week	55 ± 17	58 ± 20	0.834
1 month	47 ± 15	54 ± 20	0.344
8 months	47 ± 12	67 ± 22	0.007

EPO = erythropoietin

Table 4. Doppler echocardiographic measurements

	EPO (n = 32)	Control (n = 29)	p value
Heart rate b.p.m. (Baseline/ATP infusion)			
1 week	65 ± 9 / 68 ± 11	64 ± 10 / 66 ± 11	0.693 / 0.445
1 month	67 ± 12 / 70 ± 12	73 ± 21 / 68 ± 10	0.276 / 0.706
8 months	64 ± 11 / 66 ± 11	63 ± 10 / 65 ± 9	0.814 / 0.767
Systolic blood pressure, mmHg (Baseline/ATP infusion)			
1 week	106 ± 15 / 105 ± 13	111 ± 21 / 111 ± 20	0.282 / 0.169
1 month	110 ± 17 / 108 ± 16	115 ± 21 / 115 ± 20	0.408 / 0.201
8 months	113 ± 17 / 111 ± 16	118 ± 13 / 116 ± 13	0.116 / 0.063
Diastolic blood pressure, mmHg (Baseline/ATP infusion)			
1 week	59 ± 10 / 57 ± 11	60 ± 13 / 60 ± 13	0.655 / 0.510
1 month	61 ± 10 / 59 ± 9	63 ± 12 / 62 ± 12	0.566 / 0.207
8 months	62 ± 11 / 61 ± 10	65 ± 9 / 65 ± 9	0.208 / 0.193
Mean diastolic velocity, cm/s (Baseline/ATP infusion)			
1 week	20 ± 7 / 42 ± 16	19 ± 7 / 37 ± 19	0.735 / 0.330
1 month	18 ± 4 / 46 ± 15	18 ± 5 / 47 ± 18	0.759 / 0.949
8 months	18 ± 3 / 48 ± 13	18 ± 5 / 46 ± 19	0.644 / 0.736
Coronary flow velocity ratio			
1 week	2.1 ± 0.5 <sup>††</sup>	1.9 ± 0.4 <sup>††</sup>	0.122
1 month	2.6 ± 0.5 <sup>‡</sup>	2.6 ± 0.5	0.689
8 months	2.9 ± 0.6 <sup>§</sup>	2.6 ± 0.5	0.039

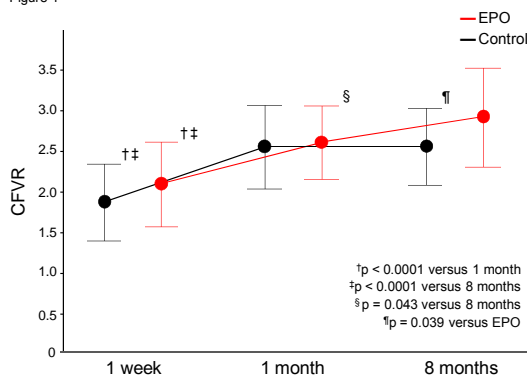
ATP = adenosine triphosphate; EPO = erythropoietin <sup>††</sup> $p < 0.0001$  versus 1 month; <sup>†</sup> $p < 0.0001$  versus 8 months; <sup>‡</sup> $p = 0.043$  versus 8 months; <sup>§</sup> $p = 0.039$  versus control

Table 5. Cardiac MRI parameters

	EPO (n = 32)	Control (n = 29)	p value
Extent of hyperenhancement (%)	19 ± 12	16 ± 9	0.399
Delayed enhancement category			<0.0001
Grade 0, n (%)	2 (6%)	0 (0%)	
Grade 1, n (%)	5 (16%)	3 (10%)	
Grade 2, n (%)	12 (37%)	8 (28%)	
Grade 3, n (%)	5 (16%)	6 (21%)	
Grade 4, n (%)	8 (25%)	12 (41%)	
Average	2.4 ± 1.2	2.9 ± 1.1	0.063
Microvascular obstruction, n (%)	5 (16%)	9 (31%)	0.224

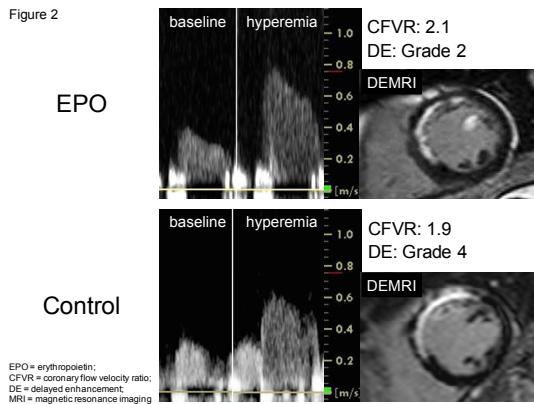
MRI = magnetic resonance imaging; EPO = erythropoietin

Figure 1



CFVR = coronary flow velocity reserve; EPO = Erythropoietin

Figure 2



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

M Orij, K Hirata, N Yumine, K Takemoto, Y Shiono, T Yamano, Y Matsuo, Y Ino, T Yamaguchi, T Kubo, A Tanaka, T Hozumi, T Akasaka, Effect of Erythropoietin Administration on Coronary Circulation in Patients After Acute Myocardial Infarction, American College of Cardiology 2015

心筋梗塞発症後のエリスロポエチン投与は冠循環を改善するか？

折居誠，平田久美子，湯峯奈都子，竹本和司，塩野泰紹，山野貴司，松尾好記，猪野靖，山口智由，久保隆史，田中篤，穂積健之，赤阪隆史，  
日本心エコー図学会 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等: なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

平田久美子 (HIRATA, Kumiko )  
大阪教育大学養護教育講座教授  
研究者番号 : 10382152

### (2)研究分担者

赤阪隆史 (AKASAKA, Takashi )  
和歌山県立医科大学循環器内科教授  
研究者番号 : 70322584

今西敏雄 (IMANISHI, Toshio)

日高総合病院副院長 循環器内科部長  
研究者番号 : 00285389

折居誠 (ORII, Makoto)

和歌山県立医科大学循環器内科助教  
研究者番号 : 70508986