

2024年12月 DM養成研修

参考プロトコル (EPO-AMI-II試験) 背景等の説明

大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部 データセンター
一原直昭

本資料の原本作成者

大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部 臨床研究センター（作成当時）

土肥 智晴

講義の内容

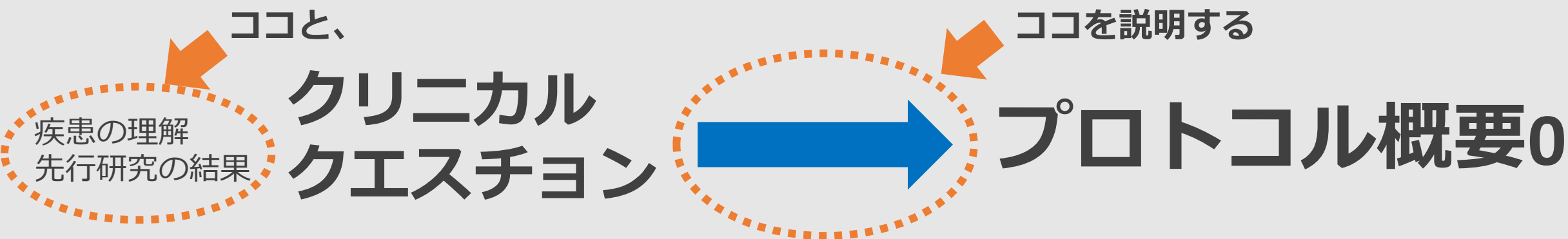
3

- 心臓
- 心筋梗塞
- 先行研究の確認
- クリニカルクエスチョンから
リサーチクエスチョンを作成

講義の内容

4

研究者らがどのような意図をもって
プロトコル骨子を作成していったのか
そのプロセスを説明します



プロトコル骨子の作り方

5

クリニカルクエスチョンを確認する

背景

リサーチクエスチョンを組み立てる

研究目的、介入

既に分かっていることを確認する

背景

概念を構成する（モデル化）

対象集団

尺度（測定）の方法を決める

主なアウトカムと測定方法
調整すべき主な因子

デザインを決める

研究デザインの型

デザインをブラッシュアップする

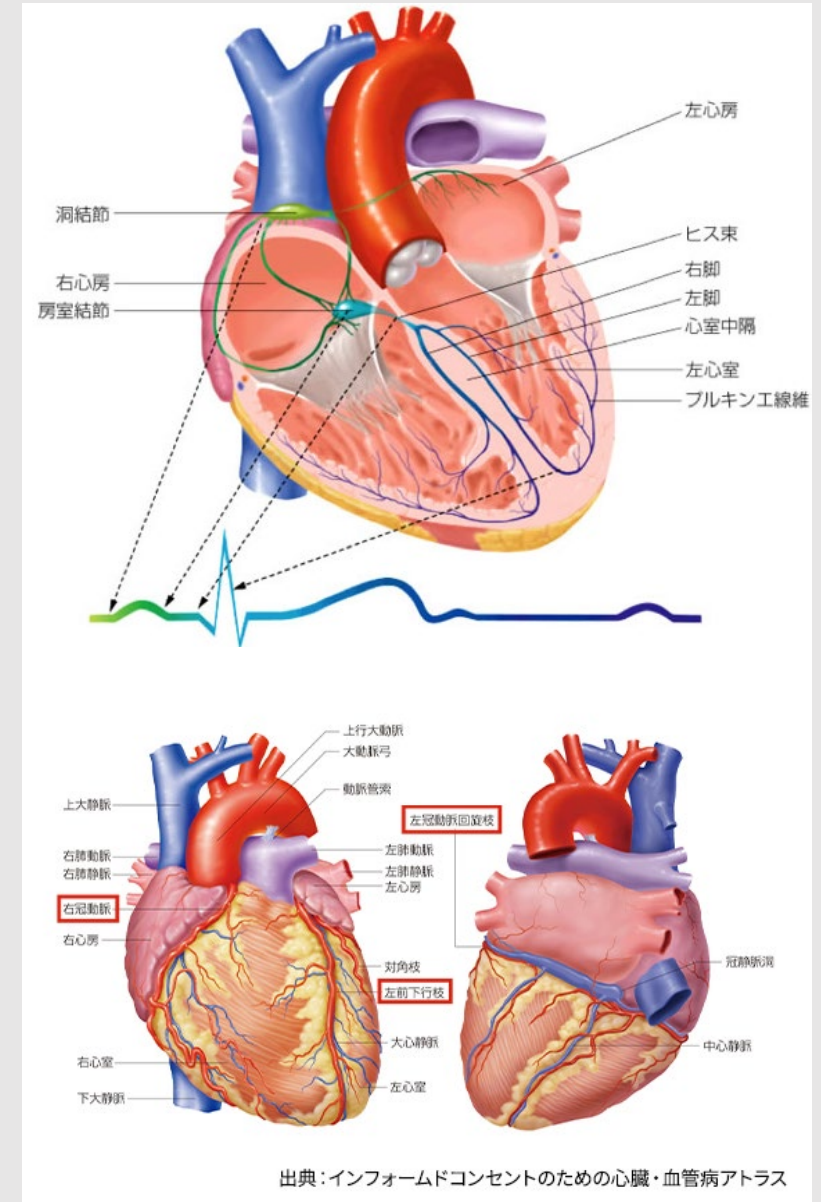
症例数と研究期間
倫理的配慮

- **心臓**
- 心筋梗塞
- 先行研究の確認
- クリニカルクエスチョンから
リサーチクエスチョンを作成

心臓の機能・解剖・生理

7

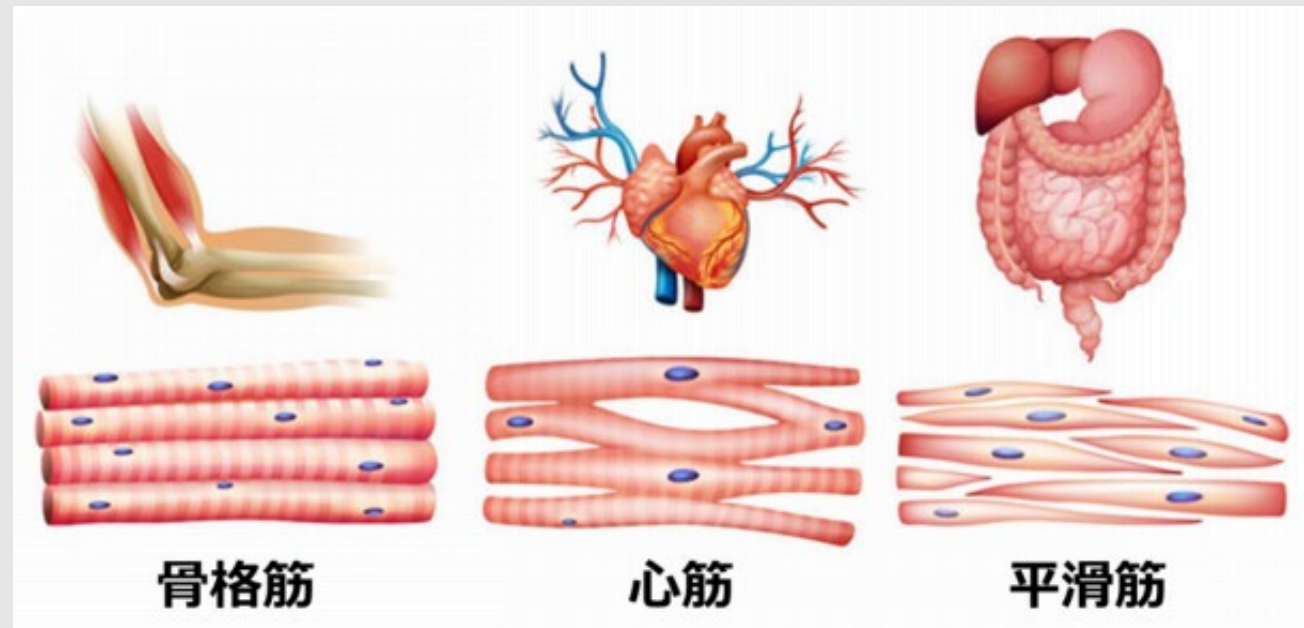
- 血液を全身に供給するポンプ機能
- **左室**⇨大動脈⇨動脈⇨全身の組織⇨静脈⇨上大・下大静脈⇨
右房⇨右室⇨肺動脈⇨肺⇨肺静脈⇨左房⇨左室⇨…
という**循環**の中心的な役割を担う
- 2心房、2心室からなる
- 1回の収縮で約60-80mLの血液を拍出
- 1分間に60-80回収縮し、約5Lの血液を全身に拍出
- 拍動の回数は1日約10万回、一生の間には40億回以上



心筋

8

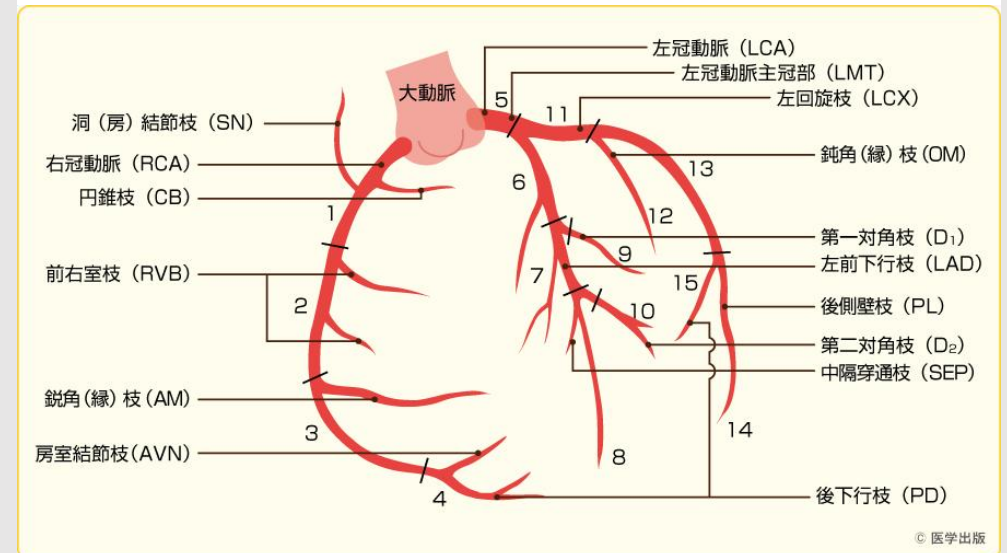
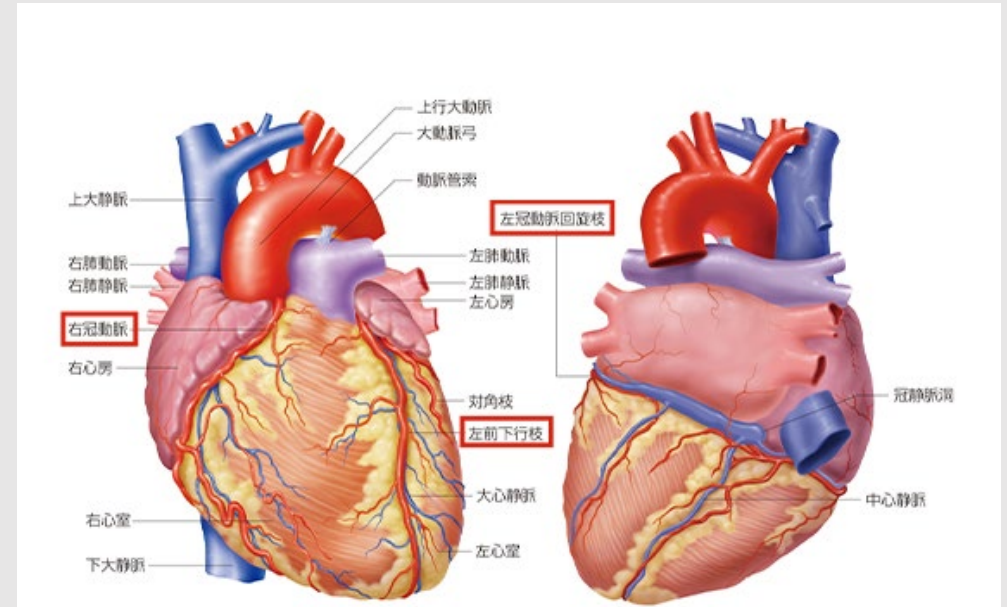
分類	分布	筋組織	収縮	支配神経	機能	再生能
骨格筋	四肢・体幹の筋肉	横紋筋	随意	体性神経	手・足・体全体を動かす	あり
心筋	心臓	横紋筋	不随意	自律神経	心臓を動かす	なし
平滑筋 (内臓筋)	主として内臓	平滑筋	不随意	自律神経	血管・消化管などを動かす	あり



冠動脈: coronary artery

9

- 心臓に血液を送っている血管
- 冠のように心臓を覆っているため「冠」動脈
- 左側に2本、右側に1本
- 左側は**左主幹部**という大きな幹から**左前下行枝**と**左回旋枝**に分かれる
- 右側の冠動脈は**右冠動脈**



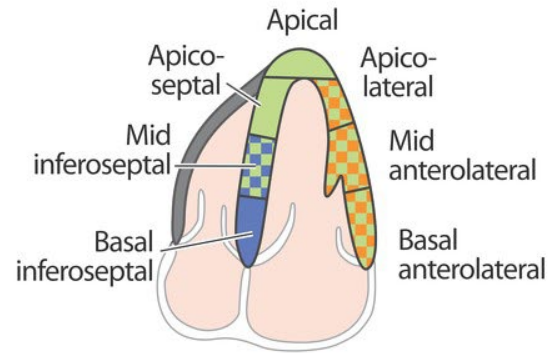
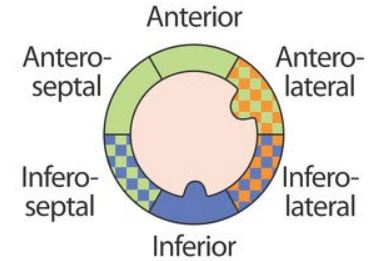
冠動脈の支配領域

10

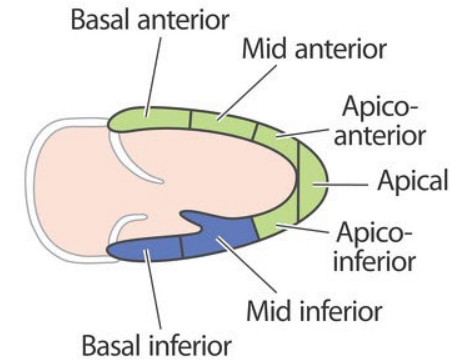
Coronary vessel plot



Short axis (SA)



Horizontal long axis (HLA)

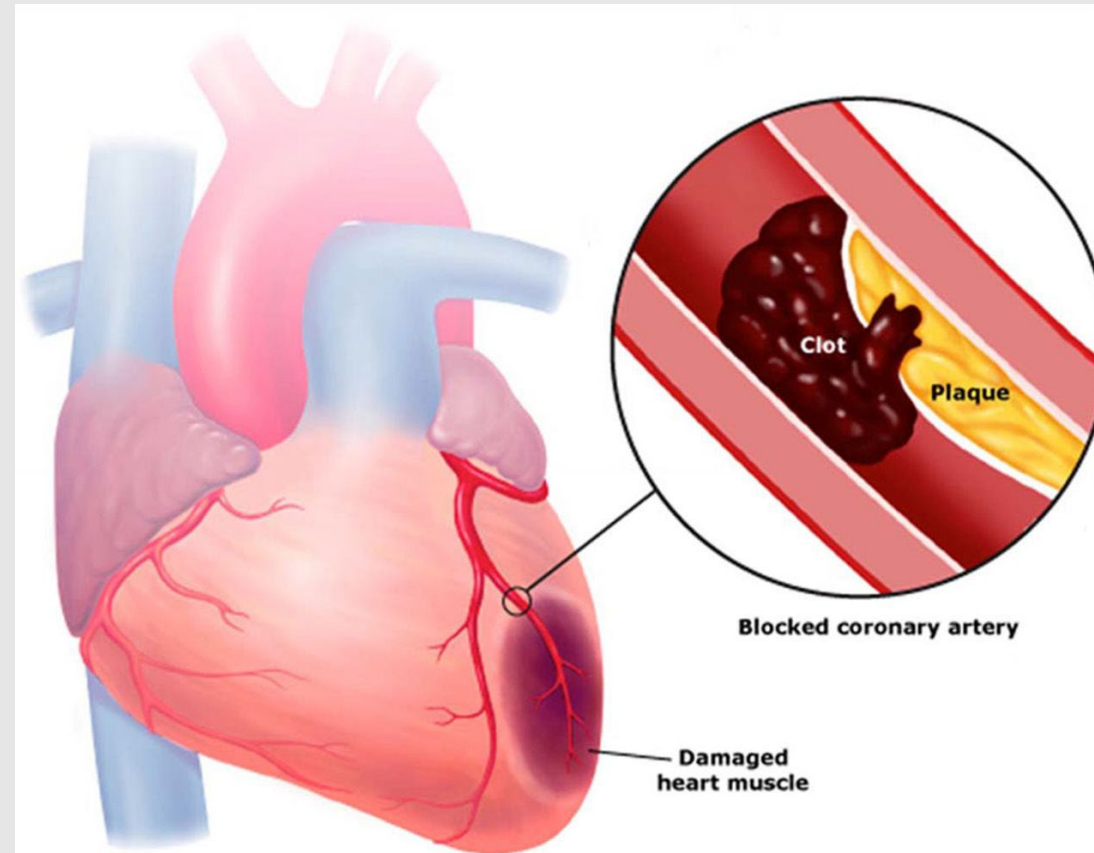


Vertical long axis (VLA)

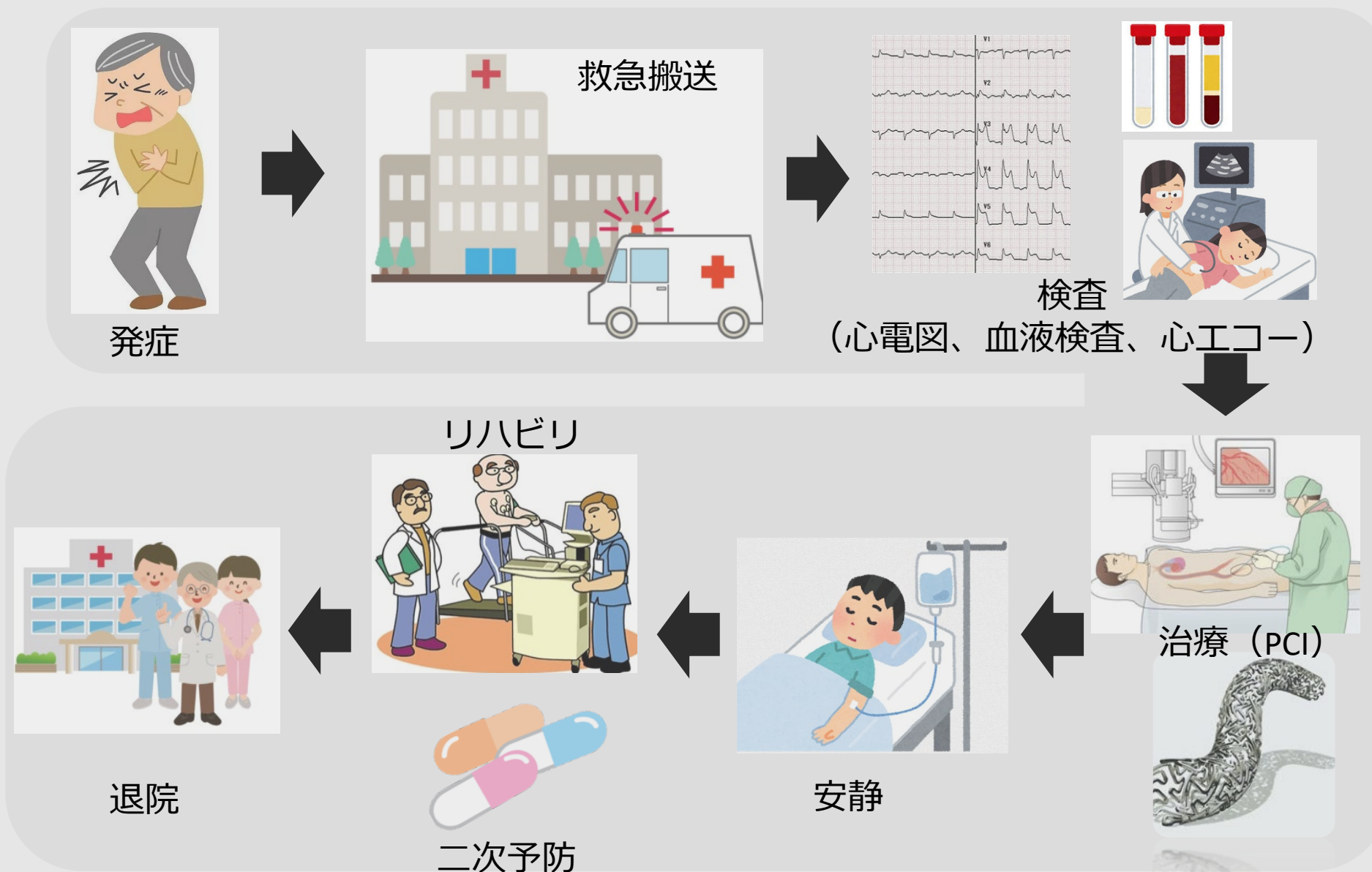
- 心臓
- **心筋梗塞**
- 先行研究の確認
- クリニカルクエスチョンから
リサーチクエスチョンを作成

急性心筋梗塞

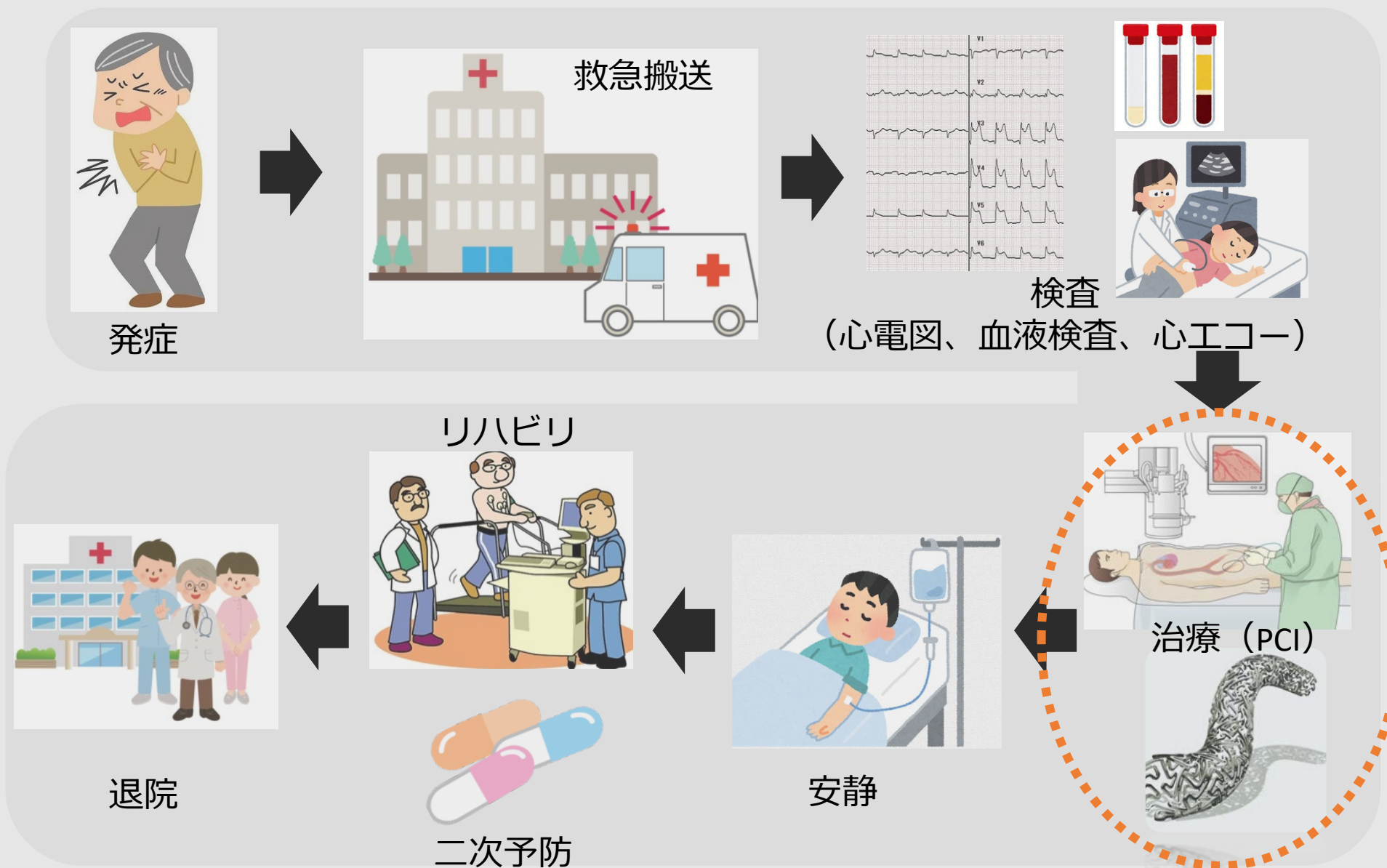
冠動脈内に血栓が**急に**形成され閉塞した結果、
心筋に血液が届かなくなり、心筋が壊死する病態



心筋梗塞の発症からの経過



心筋梗塞の発症からの経過



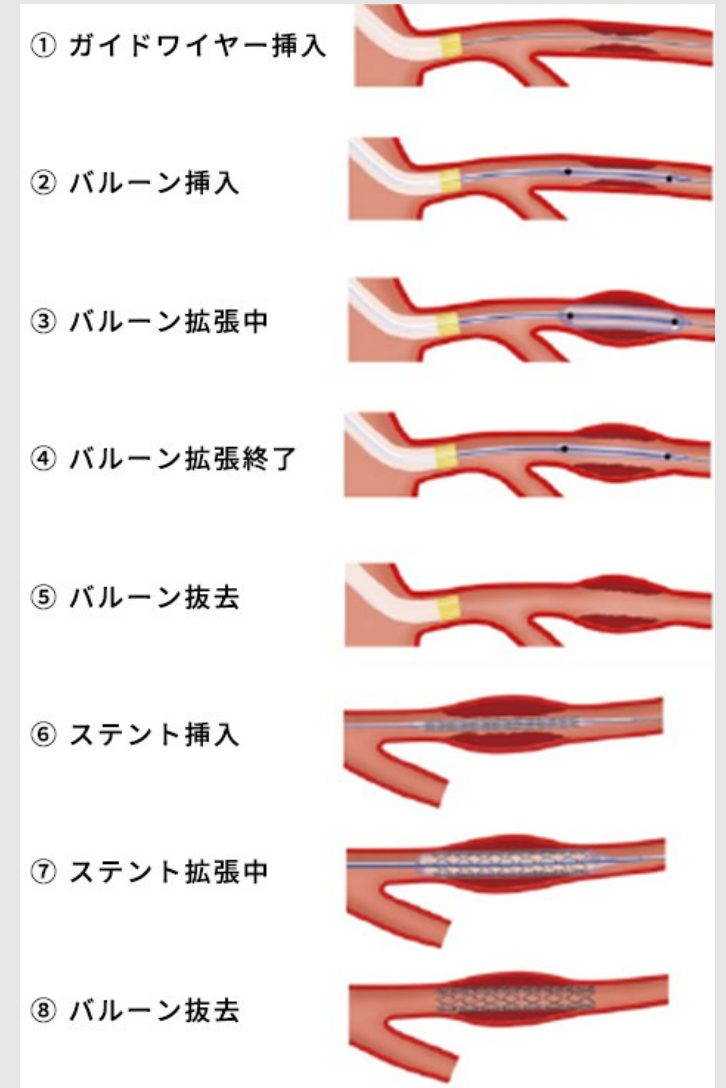
心筋梗塞の再灌流療法

15

経皮的冠動脈形成術：

Percutaneous coronary Intervention (PCI)

1. 手首の橈骨動脈または鼠径部の総大腿動脈からカテーテルを挿入
 2. ガイディングカテーテルを冠動脈の起始部に留置
 3. ガイドワイヤー（0.3556 mm径）を病変部に通過させる（①）
これに沿ってバルーンカテーテルを持っていく（②）
 4. バルーンを膨らませて病変部を広げる（③）
 5. バルーンは回収（④-⑤）後、ステント留置（⑦-⑧）
- ほぼ100%薬剤溶出性ステントを使用
 - ステントは一生冠動脈の中に残存
 - 血管が十分に拡張され、血流が改善したことを確認して術終了
 - 術時間は約1時間



PCIの心筋梗塞治療における位置付け¹⁶

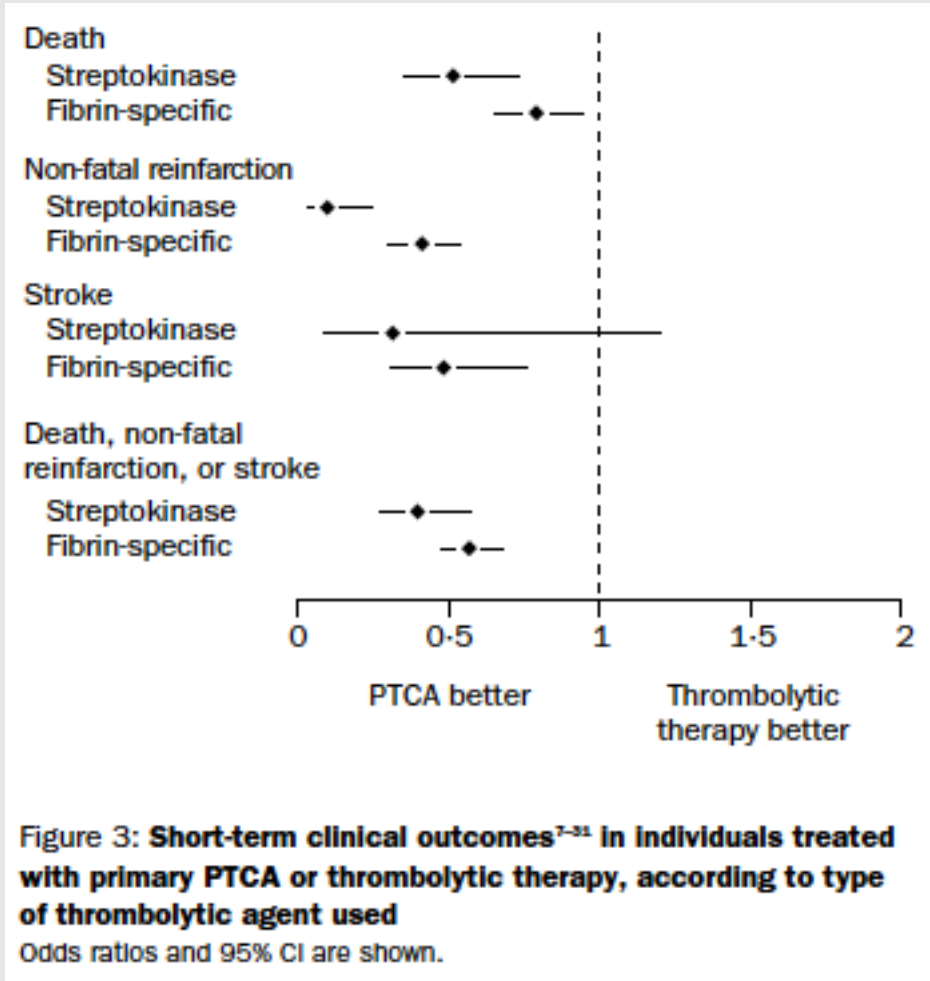


表 18 STEMI における primary PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症 12 時間以内の患者に対し、できるかぎり迅速に primary PCI（ステント留置を含む）を行う ²⁵¹⁻²⁵³	I	A
Primary PCI を行う場合に DES を用いる ^{254, 255}	I	A
発症 3 時間以内で、PCI を施行するために必要な時間と血栓溶解療法開始までにかかる時間の差が 1 時間以上の場合に、血栓溶解療法を考慮する ²⁵⁸⁻²⁶⁰	I	B
発症 12 時間から 24 時間以内で、臨床的にまたは心電図変化から持続する虚血徴候が認められる患者に対し、primary PCI を考慮する ^{260, 261}	IIa	B
発症 12 時間から 24 時間以内で、血行動態および電気生理的に安定しており症状が消失している患者に対し、primary PCI を考慮してもよい ²⁶⁰	IIb	B
血行動態が安定している患者に対し、非梗塞責任血管への primary PCI はルーチンとしては推奨されない ²⁶²⁻²⁶⁴	III No benefit	B
発症後 24 時間以上経過し、血行動態および電気生理的に安定しており症状が消失している患者に対し、primary PCI は推奨されない ²⁶⁵	III No benefit	A
厚生労働省の定める施設基準を満たさない施設や PCI に熟練していない術者は primary PCI を行うべきではない	III Harm	C

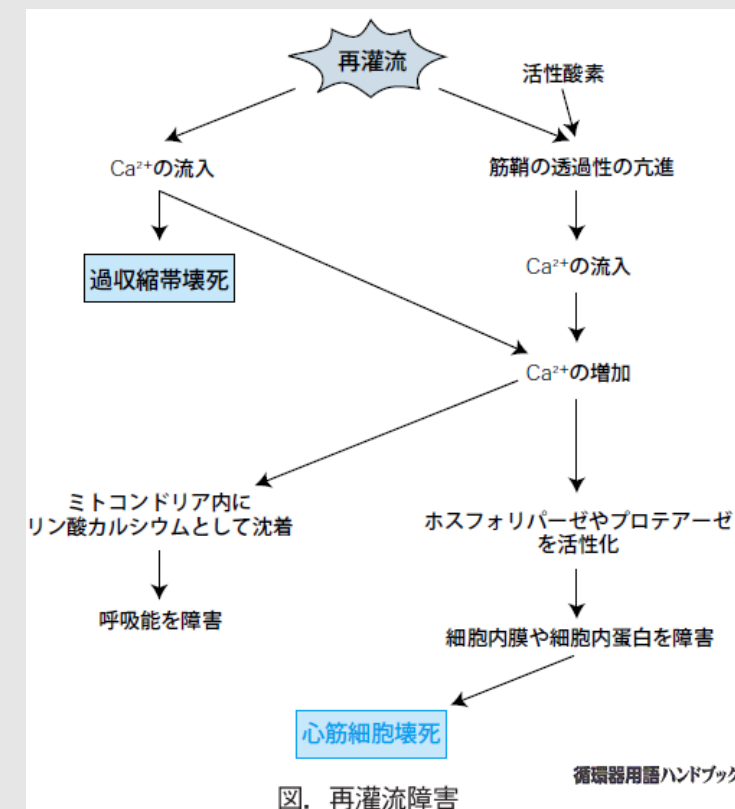
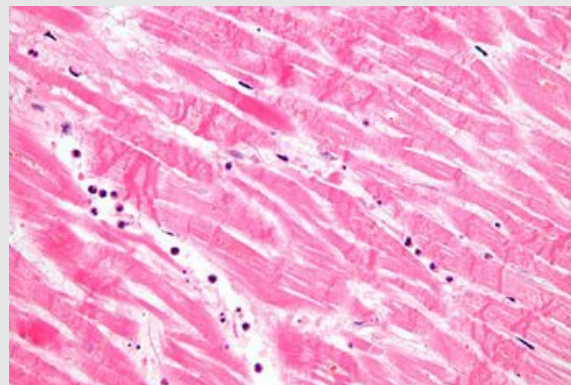
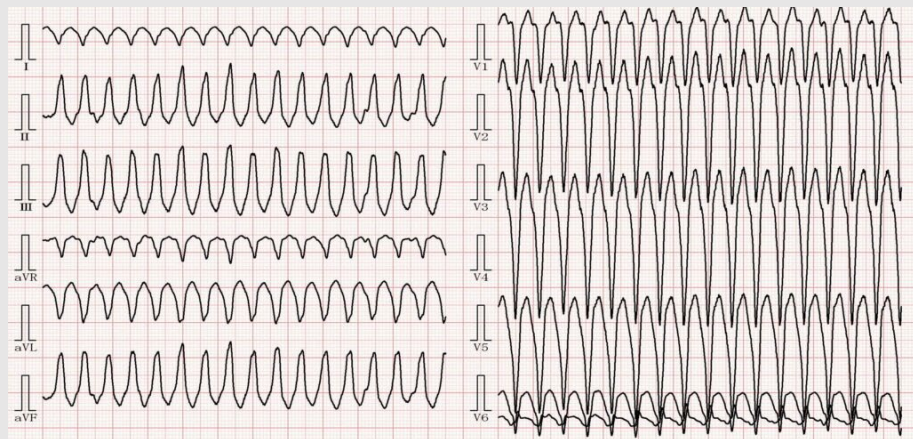
JCS2018
ガイドライン

PCIは心筋梗塞治療の第一選択

再灌流障害

17

- 冠動脈閉塞（虚血）が遷延し、心筋細胞に不可逆的障害が生じた後に再灌流すると、心筋細胞の救済は得られず、かえって血流再開により心筋障害が増悪する。
- 臨床的には、心機能低下、心室頻拍などの心室性不整脈、心電図における異常Q波の早期出現およびST上昇などが認められる。
- 病理組織では、虚血性障害が凝固壊死を特徴とするのに対して、再灌流障害では収縮帯壊死が認められる。



ここまでのまとめ

18

- 心臓は全身に血液を送るポンプ（=心機能）
- 心臓は心筋から成り、心筋には再生（増殖）能がない
- 心臓は3本の冠動脈により血液を供給されている
- 各冠動脈は決まった領域に血液を供給する
- 心筋梗塞はこの冠動脈の閉塞により生じ、心機能低下を引き起こす
- 心筋梗塞の治療の第一選択はPCI（ステントによる血流の再開）である
- PCIでは、一定の割合で再灌流障害が起こり、問題となっている

- 心臓
- 心筋梗塞
- **先行研究の確認**
- クリニカルクエスチョンから
リサーチクエスチョンを作成

エリスロポエチン（EPO）

20

腎臓で産生され、血流を介して骨髄における赤血球の産生を促すサイトカイン

効能又は効果

- 連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血
- 透析導入前の腎性貧血
- 貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血



6. 用法及び用量

効能又は効果				連続携行式腹膜灌流（CAPD） 施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血
用法及び用量	エポエチンベータ（遺伝子組換え）として	静脈内投与	成人		通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が13～14g/dL以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に、1回6000国際単位を隔日週3回、できるだけ緩徐に投与する。投与期間は、予定貯血量が800mLの場合は術前2週間、1200mLの場合は術前3週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。
					通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1週あたり6000国際単位以下の範囲で適宜調整する。	
					貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。	
	皮下投与	成人		通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回投与する。		
				通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回6000～12000国際単位を2週に1回投与する。		
		小児		通常、投与初期は、1回50～100国際単位/kgを週1回投与する。		
			通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回100～200国際単位/kgを2週に1回投与する。			
いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。						

エリスロポエチンの造血以外の効果 21

エリスロポエチンの抗アポトーシス作用・心保護作用（動物モデル）

- エリスロポエチンの投与はその造血効果とは無関係に低酸素環境下での心筋収縮力を改善
- 心筋梗塞時の心筋細胞死を抑制
- 虚血再灌流による心筋障害を抑制
- アントラサイクリンによる心筋障害を抑制
- 心筋炎による心筋障害を抑制

考えられる機序

- 心筋 Na^+/K^+ ポンプに対する介入効果
- 心筋のAKT 活性化による抗細胞死作用
- エリスロポエチン受容体を介した虚血心筋内ATP レベルの維持効果
- 心筋細胞のPKC およびPI3K の経路を介した心筋への直接作用

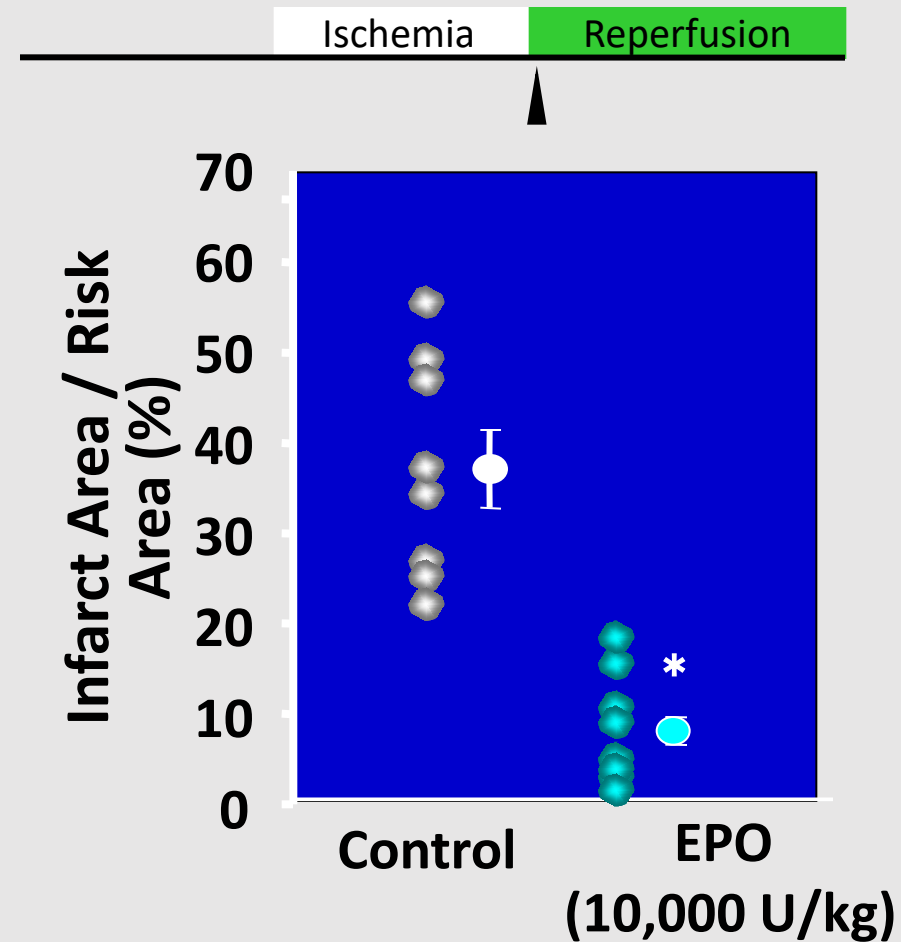
その他、心筋梗塞後のエリスロポエチンによる血管新生作用を介した間接効果

再灌流時EPO単回静脈内投与による 心筋梗塞サイズ減少効果－急性期効果

Control



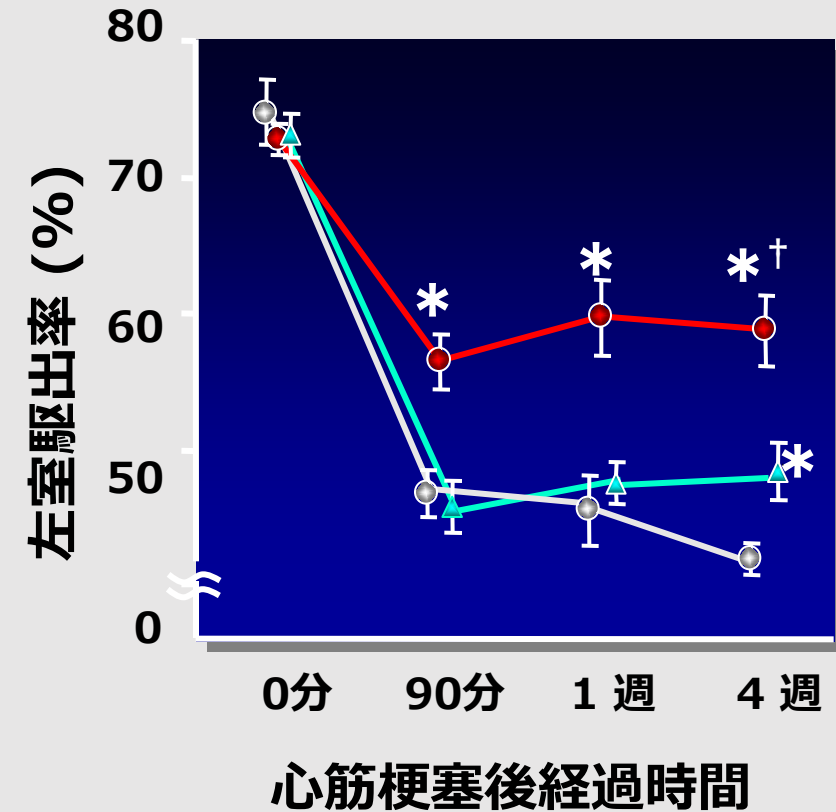
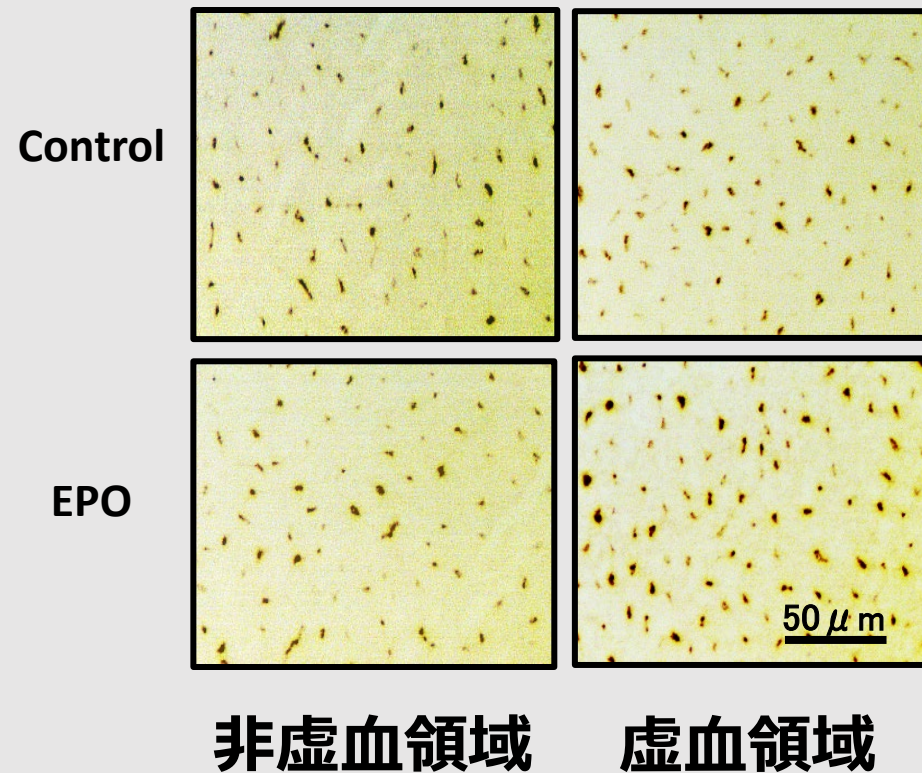
EPO



Hirata A, Minamino T et al. Cardiovasc Drugs Ther 2005.

Hirata A, Minamino T et al. J Am Coll Cardiol 2006.

EPOは毛細血管数を増加させ 梗塞後心機能を改善する－慢性期効果





Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

ORIGINAL ARTICLE
Ischemic Heart Disease

Single-Dose Intravenous Administration of Recombinant Human Erythropoietin Is a Promising Treatment for Patients With Acute Myocardial Infarction

– Randomized Controlled Pilot Trial of EPO/AMI-1 Study –

Takuya Ozawa, MD; Ken Toba, MD; Hiroshi Suzuki, MD; Kiminori Kato, MD;
Yoshitaka Iso, MD; Yasushi Akutsu, MD; Youichi Kobayashi, MD;
Youichi Takeyama, MD; Naohiko Kobayashi, MD; Norihiko Yoshimura, MD;
Kohei Akazawa, MD; Yoshifusa Aizawa, MD;
EPO/AMI-1 Pilot Study Researchers

Background: Erythropoietin (EPO) has been found to have anti-apoptotic and tissue protective effects on the myocardium. The aim of the present pilot study was to observe the safety and efficacy of EPO administration for patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods and Results: Patients admitted with AMI had all undergone successful percutaneous coronary intervention (PCI). Patients were randomly assigned to 2 groups (control and EPO groups), and given 12,000 IU EPO iv or saline after PCI. The primary endpoints were the difference between the acute phase and chronic phase (6 months after the attack) regarding left ventricular function as measured on electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography. Thirty-six patients (control 16, EPO 20) were eligible for analysis. Left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly increased in the EPO group (from $51.0 \pm 19.6\%$ to $58.5 \pm 15.0\%$, $P=0.0238$), but not in the control group. Further analysis was separately undertaken in patients with occlusion in the left anterior descending artery (LAD) and others (non-LAD). LVEF was $<50\%$ in most patients in the LAD subgroup, and LVEF significantly increased in the EPO group (37.5 ± 13.0 to 52.7 ± 15.8 , $P=0.0049$), but not in the control group. EPO administration did not trigger any adverse clinical events.

Conclusions: EPO administration is a promising treatment for AMI. (*Circ J* 2010; **74**: 1415–1423)

少数例での検討：試験概要

25

研究デザイン：多施設共同ランダム化比較試験

参加施設：新潟大学など5施設

対象：PCIが成功した心筋梗塞患者

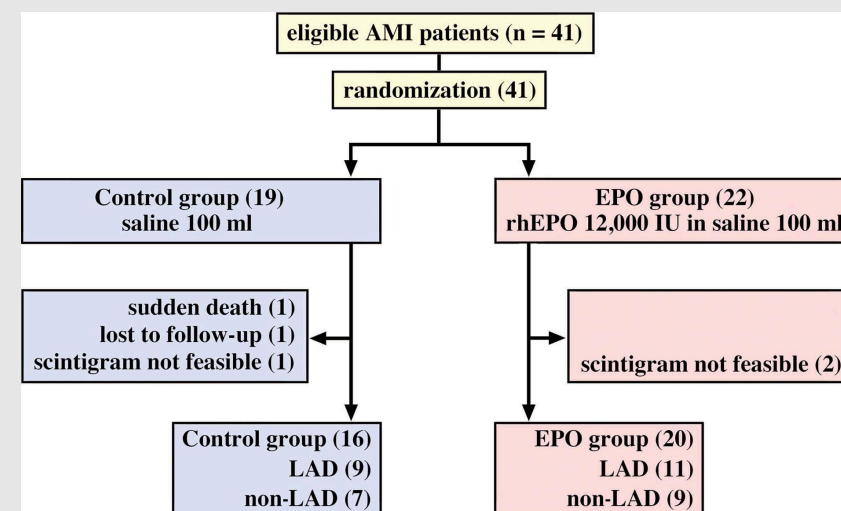
試験治療：

EPO群：12000単位のエリスロポエチン投与

対照群：生理食塩水投与

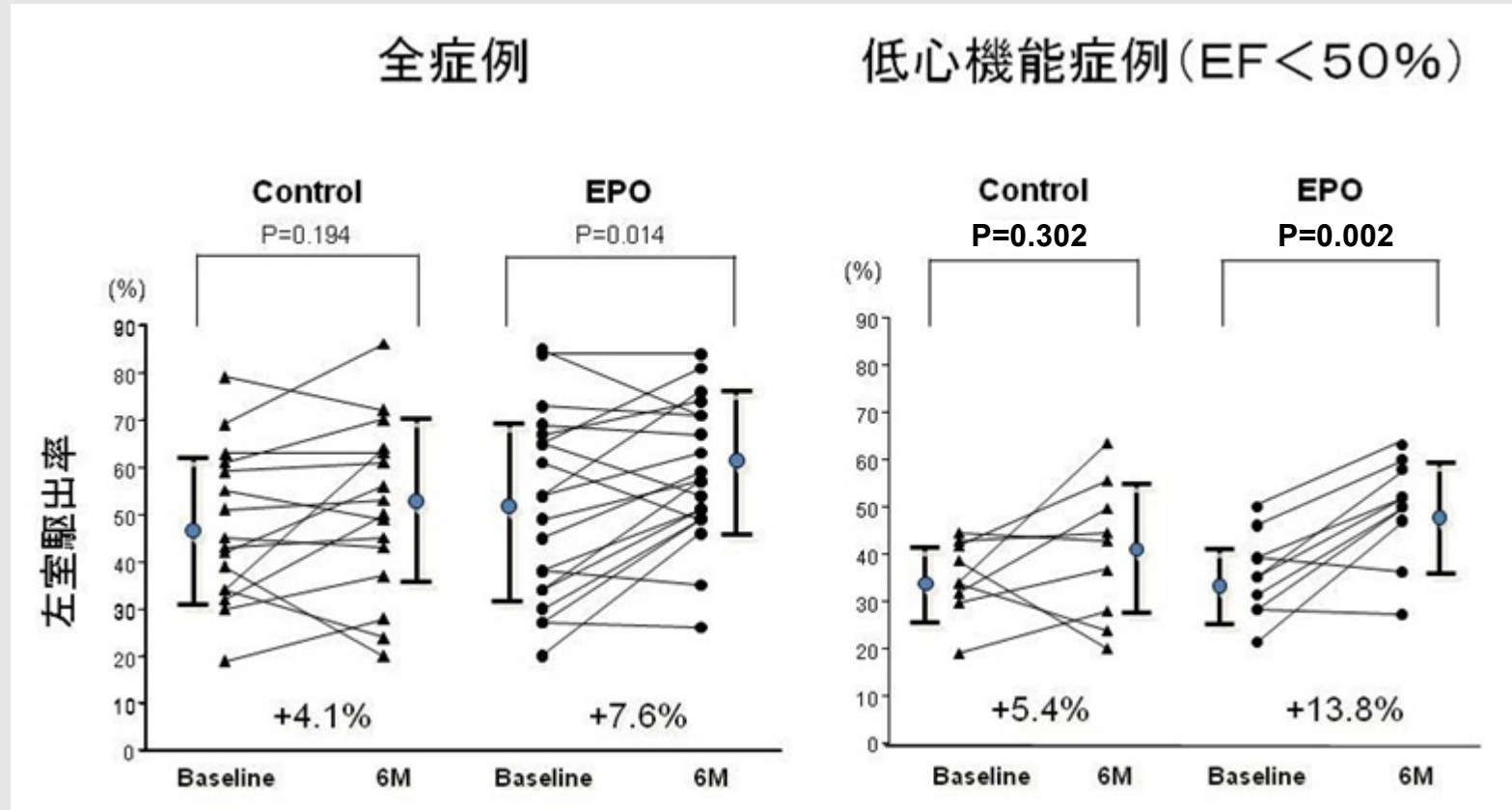
評価項目：心筋シンチで測定した発症6ヶ月後の心機能

目標症例数：全体40例くらい



少数例での検討：結果

26

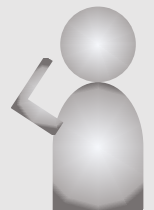


EPOによる心機能改善効果を示唆（特に低心機能例で）

本研究のCQ

急性心筋梗塞に対するPCI後の心機能の低下した患者に、EPOを投与することは梗塞サイズの縮小につながるのだろうか？

EPOの適切な量はどれくらいだろうか？



- 心臓
- 心筋梗塞
- 先行研究の確認
- **クリニカルクエスチョンから
リサーチクエスチョンを作成**

プロトコル骨子の作り方

29

クリニカルクエスチョンを確認する

} 背景

リサーチクエスチョンを組み立てる

} 研究目的、介入

既に分かっていることを確認する

} 背景

概念を構成する（モデル化）

} 対象集団

尺度（測定）の方法を決める

} 主なアウトカムと測定方法
調整すべき主な因子

デザインを決める

} 研究デザインの型

デザインをブラッシュアップする

} 症例数と研究期間
倫理的配慮

RQの設定の流れ

30

クリニカルクエスチョン（CQ）を確認する



リサーチクエスチョン（RQ）を組み立てる

クリニカルクエスチョン（CQ）

31

クリニカルクエスチョン（CQ）とは？

日常臨床で感じる疑問や課題



ぼんやりとしたものではあるが、
臨床現場の医師にしか思いつかない
極めて重要な疑問

CQの確認

臨床現場での素朴な疑問（クリニカルクエスチョン）

（例）

この症状は、この疾患と関連しているのだろうか？

この患者に、この治療法はどれくらい有効なのだろうか？

この検査は、意味があるのだろうか？

など



研究のネタ

リサーチクエスション（RQ）

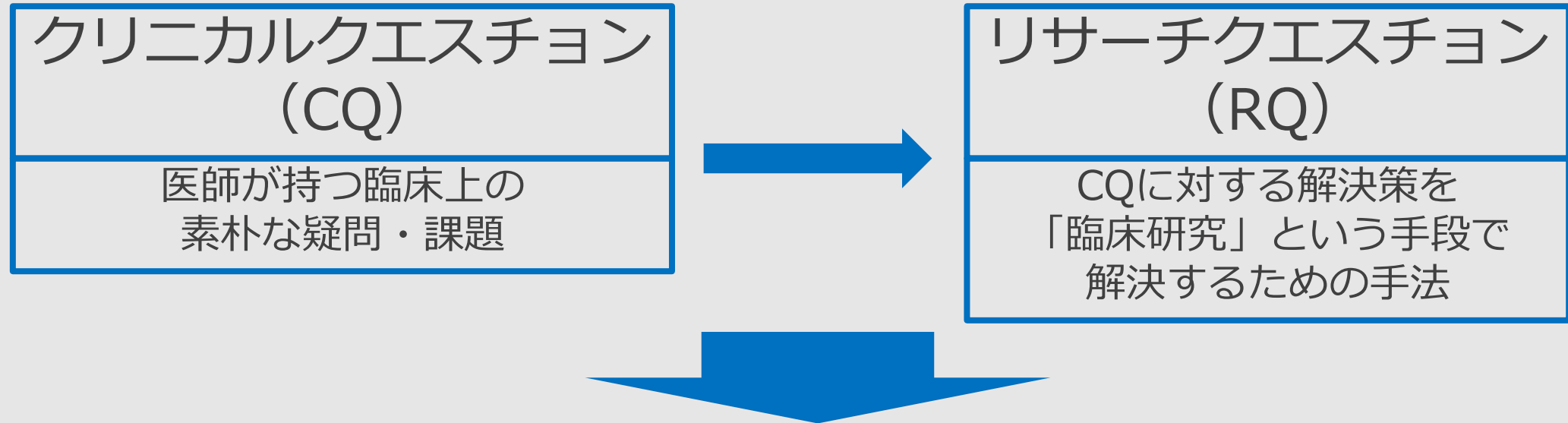
33

リサーチクエスション（RQ）とは？

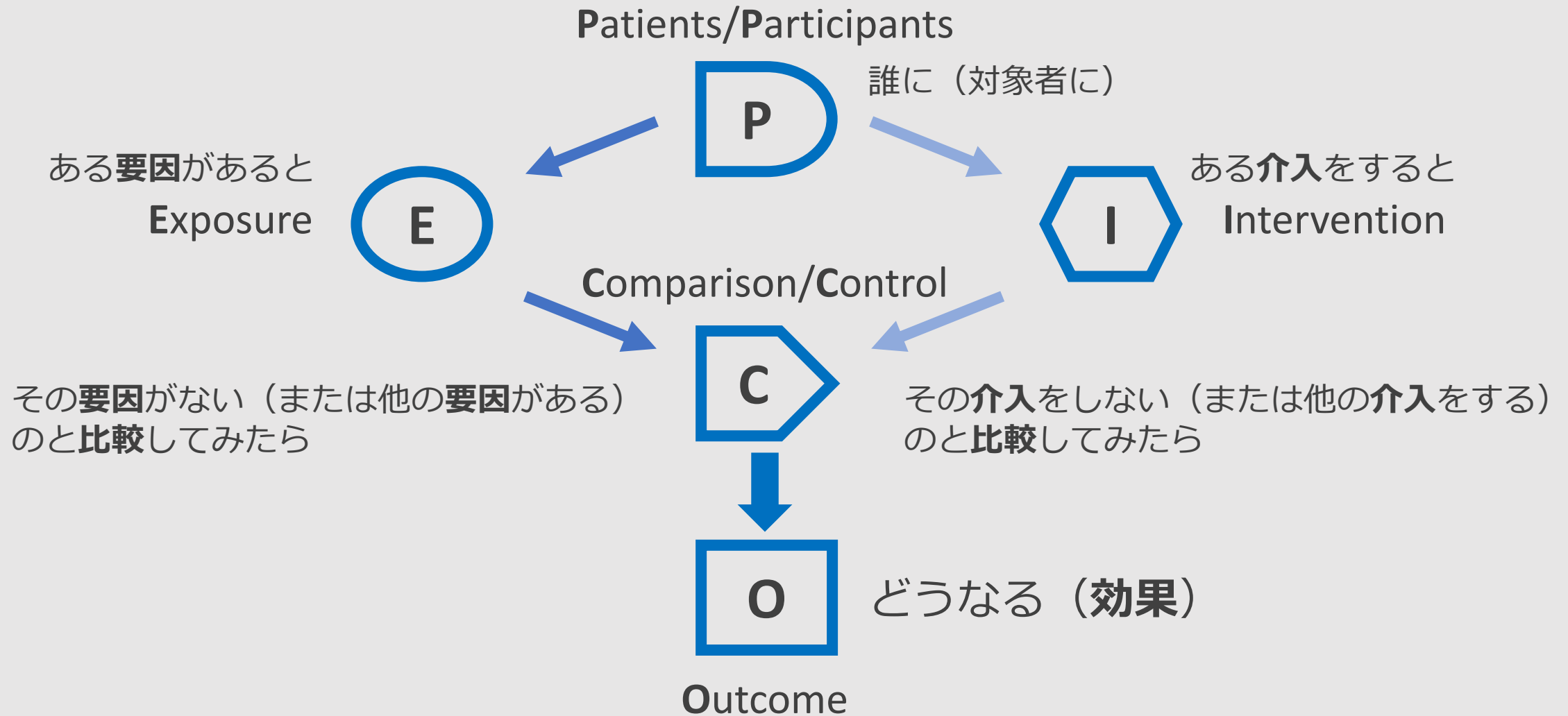
研究の骨組み

1. 治療・予防法の有効性・安全性を評価する研究
2. 記述疫学研究
(疾患の発生頻度、分布、診療パターン、自然歴など)
3. 要因とアウトカムとの関連性を分析する研究
4. 診断法の評価

CQからRQへ



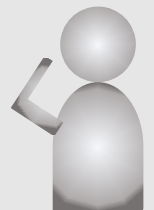
PECOとPICO



本研究のCQ

急性心筋梗塞に対するPCI後の心機能の低下した患者に、EPOを投与することは梗塞サイズの縮小につながるのだろうか？

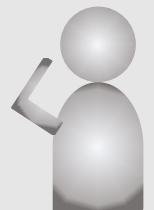
EPOの適切な量はどれくらいだろうか？



本研究のCQ

急性心筋梗塞に対するPCI後の心機能の低下した患者に、EPOを投与することは梗塞サイズの縮小につながるのだろうか？

EPOの適切な量はどれくらいだろうか？



CQ -> PICO

38

Patients : 誰に	急性心筋梗塞に対する PCI後の低心機能患者
Intervention : どんな介入をすると	EPO投与
Comparison : 何に比べて	プラセボ
Outcome : どうなる	梗塞サイズの縮小

Patients

急性心筋梗塞患者と一言で言っても、
その背景・病態は様々

発症からどれくらい経過しているのか？

心不全を併発しているのか？

リズムトラブルはあるのか？

ショック状態か？

今回が初発か？

何か投薬を受けているのか？

ST上昇はあるのか？

合併症はあるのか？

責任血管はどこなのか？



初発と再発

心筋梗塞は再発する疾患

再発例を含めると...

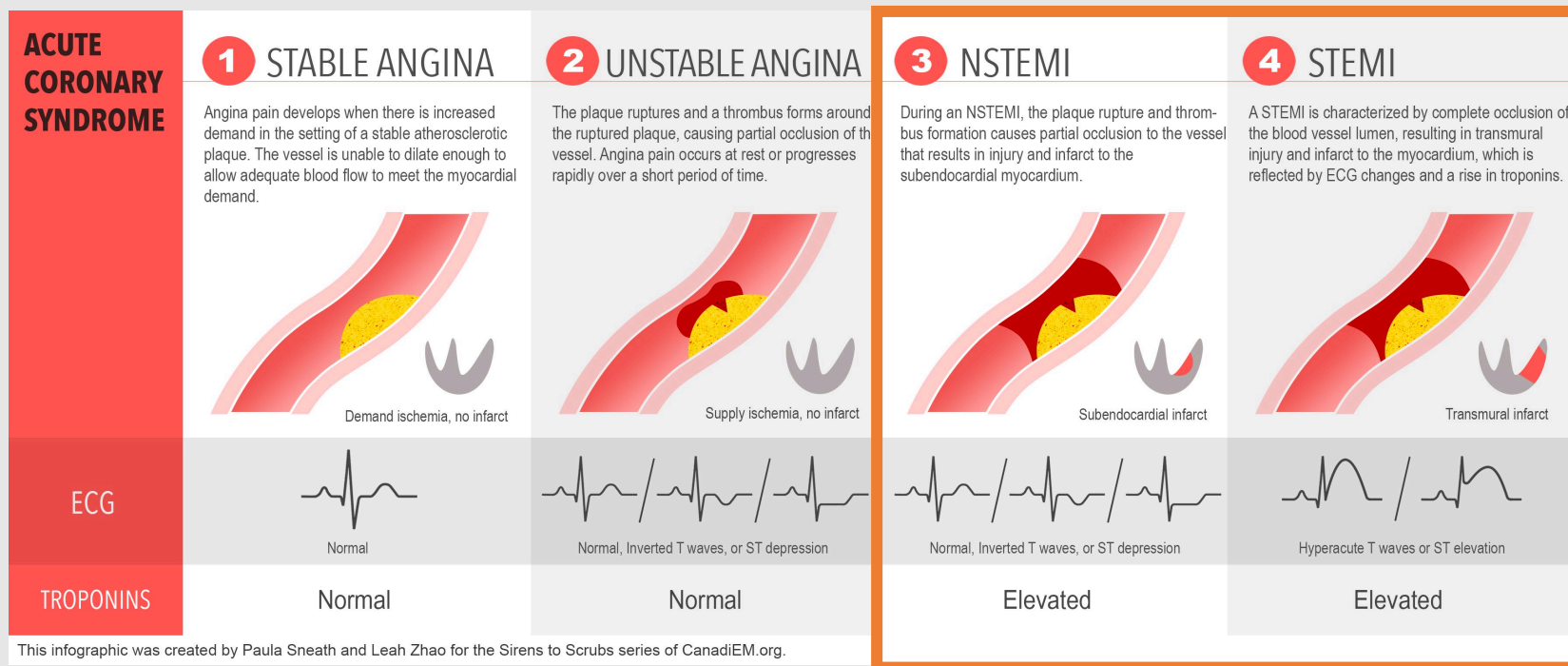
- 今回のイベントでの梗塞範囲の同定が困難
- 再発例は初発例と比較して予後不良



評価項目に大きく影響する

本研究では**初回発症例のみを対象**とする

ST上昇型と非ST上昇型

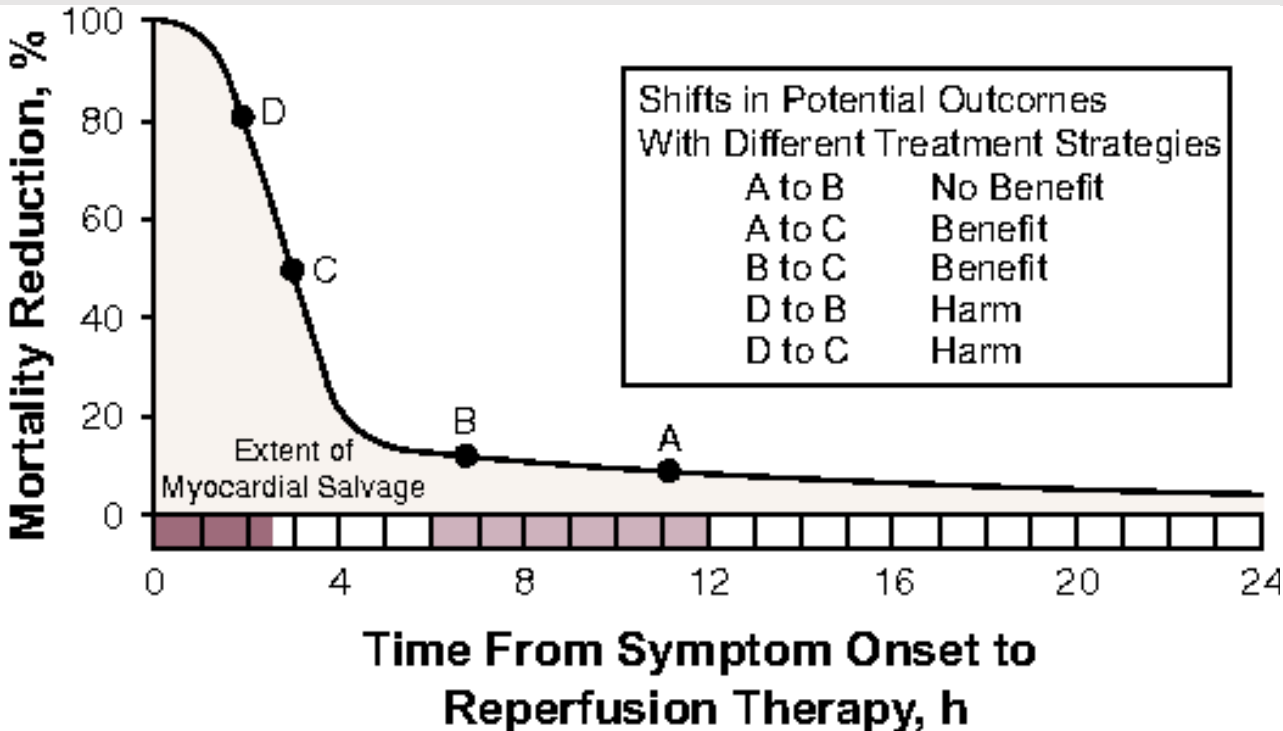


ST上昇型と非ST上昇型では治療戦略が異なる

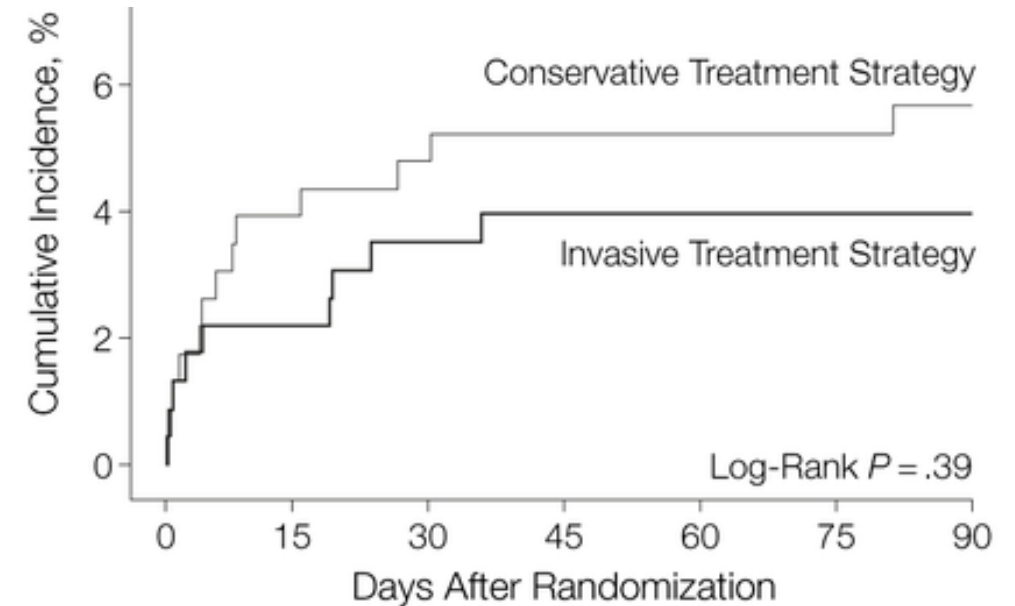
本研究ではST上昇型のみを対象とする

発症からの時間

42



Kaplan-Meier Analysis of Cumulative Incidence of Death, Recurrent Myocardial Infarction, or Stroke for Conservative and Invasive Treatment Strategy Groups



No. at Risk

Treatment Strategy	0	15	30	45	60	75	90
Conservative	183	173	171	171	170	167	166
Invasive	182	177	174	170	166	162	162

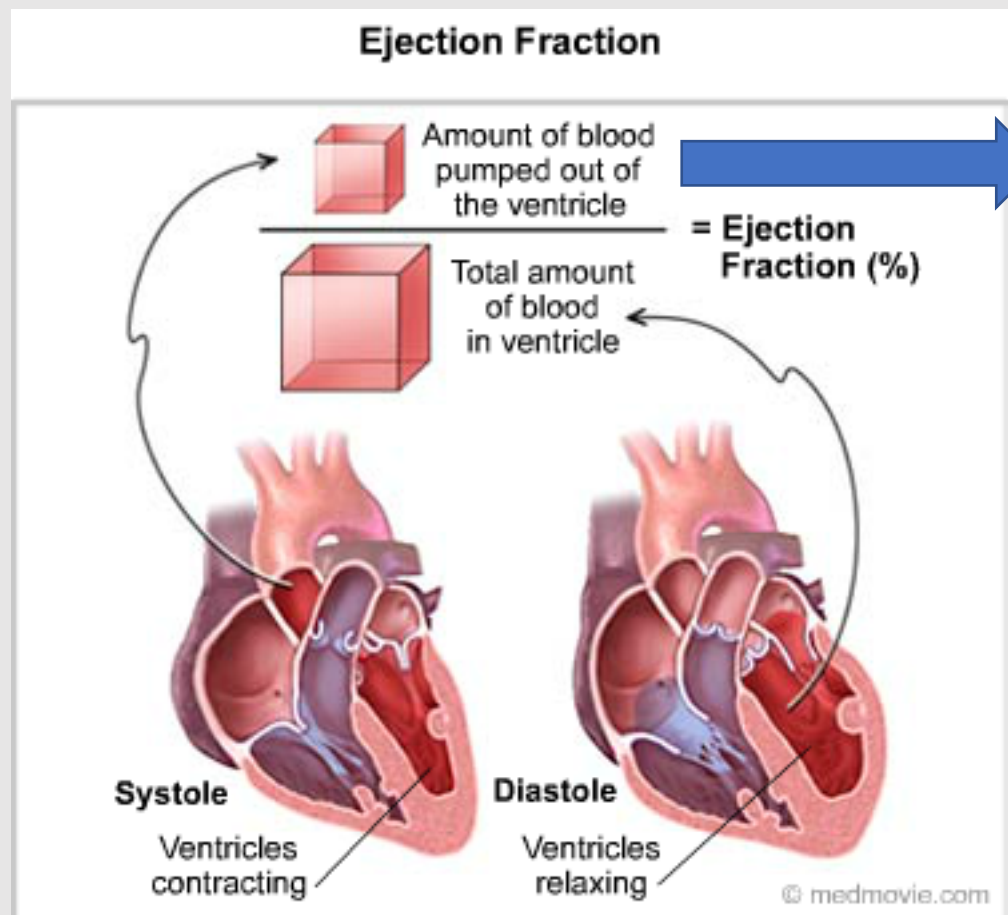
JAMA 2005

JAMA 2005

本研究では発症12時間以内の患者を対象とする

心機能の評価

左室駆出率 Left ventricular ejection fraction (LVEF)



駆出された血液量を測定するのは困難

駆出量

= 最大量 - 最小量

= 拡張末期容積 - 収縮末期容積

正常値： **50** - 80%

一般にLVEFが50%未満となると、
低心機能

Pのブラッシュアップ

44

Patients :
誰に

急性心筋梗塞に対する
PCI後の患者



Patients :
誰に

初回発症のST上昇型心筋梗塞患者で発症から12 時間以内に再灌流に成功した低心機能患者

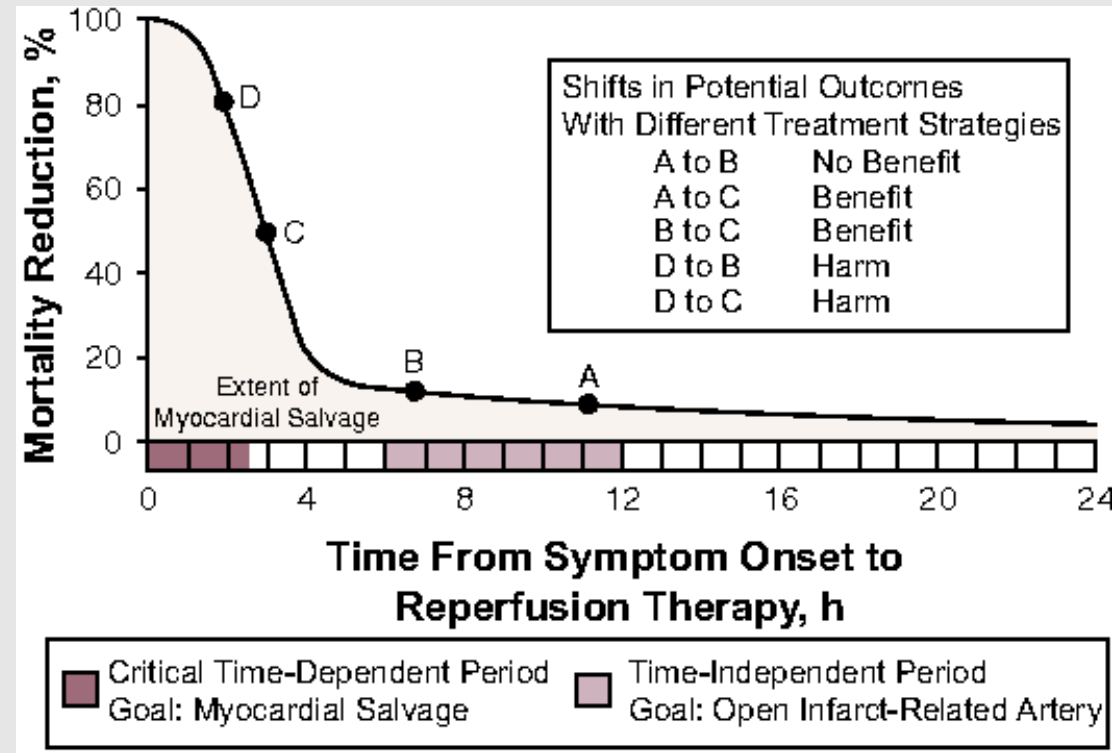
Intervention

EPOをいつ、どれくらい、どうやって投与する？



治療から投与までの時間

46



心筋サルベージは6時間以内

本研究ではPCI後6時間以内の投与とする

先行試験での比較

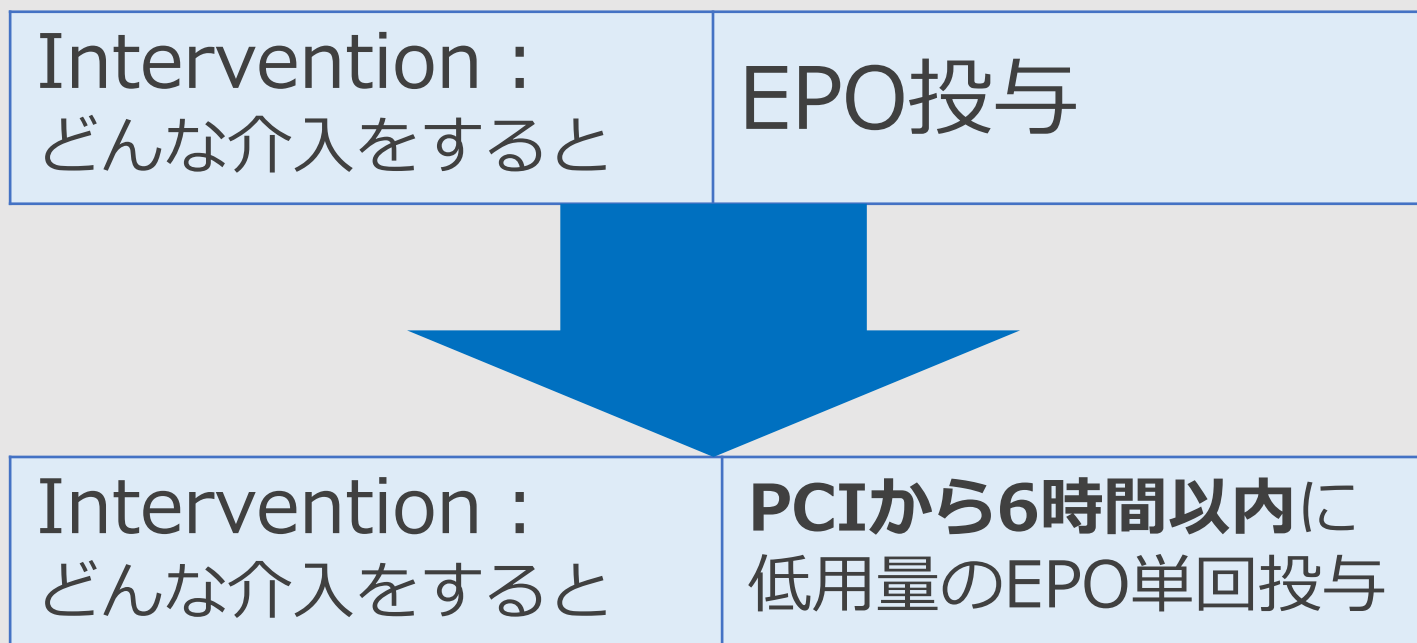
47

試験名	実施国	投与量	投与方法
REVIVAL-3	ドイツ	33,333 IU	3日間連日
HEBE-III	オランダ	60,000 IU	単回
EPO-AMI-I	日本	12,000 IU	単回
EPOC-AMI	日本	6,000 IU	3日間連日

本研究では**低用量（6000または12000単位）・単回投与**とする

Iのブラッシュアップ

48



* Comparison: 再灌流障害に対する標準治療薬はない → プラセボ

Outcome

梗塞サイズが縮小する

梗塞サイズそのものを評価することの臨床的意義？

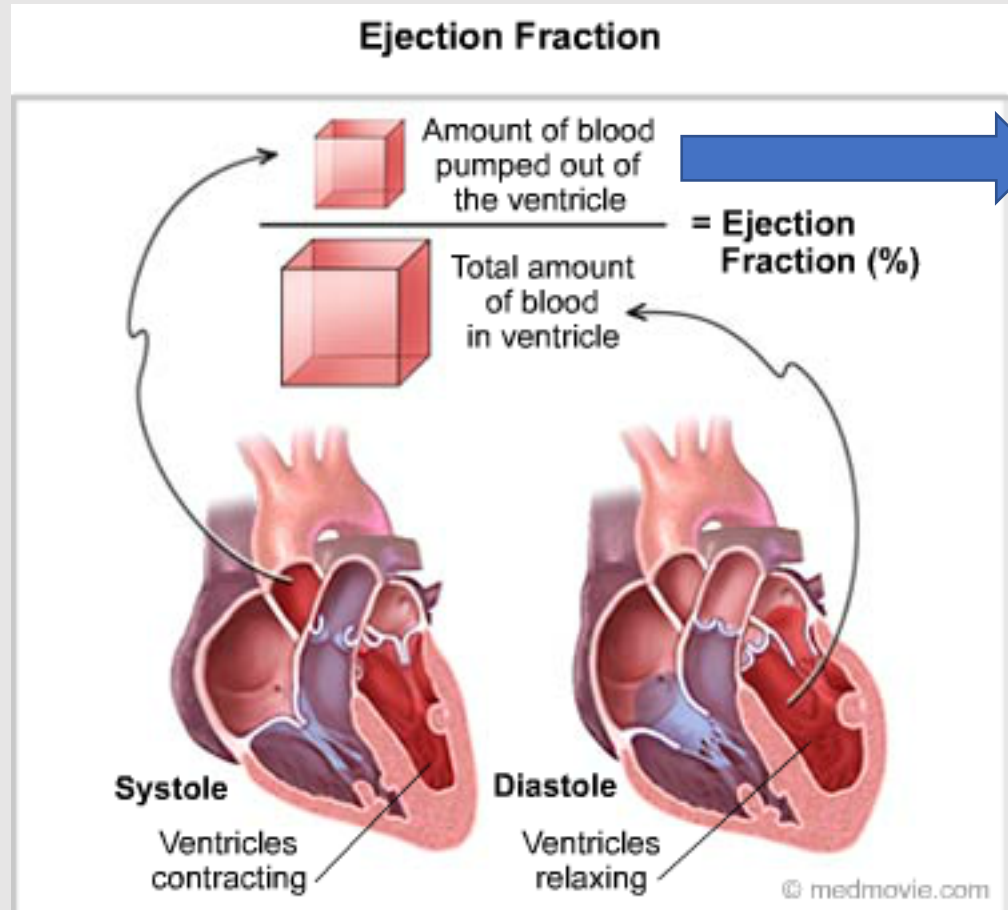
心機能* ↓ $\propto$ 梗塞サイズ ↑

* 心機能 = 心収縮能

梗塞サイズが縮小する  心収縮能が維持される

心収縮能の評価

左室駆出率 Left ventricular ejection fraction (LVEF)



駆出された血液量を測定するのは困難

駆出量

= 最大量 - 最小量

= 拡張末期容積 - 収縮末期容積

正常値 : **50** - 80%

0のブラッシュアップ

51

Outcome :
どうなる

梗塞サイズの縮小



Outcome :
どうなる

左室駆出率の維持

PICOのブラッシュアップ°

52

	前	後
Patients : 誰に	急性心筋梗塞に対する PCI後の低心機能患者	初回発症のST上昇型心筋梗塞 患者で発症から12時間以内に 再灌流に成功した低心機能患者
Intervention : どんな介入をすると	EPO投与	PCI後6時間以内に低用量の EPOを単回投与
Comparison : 何に比べて	プラセボ	プラセボ
Outcome : どうなる	梗塞サイズの縮小	左室駆出率の維持

PICOのブラッシュアップ°

53

	前	後
Patients : 誰に	急性心筋梗塞に対する PCI後の低心機能患者	初回発症のST上昇型心筋梗塞 患者で発症から12時間以内に 再灌流に成功した低心機能患者
Intervention : どんな介入をすると	EPO投与	PCI後6時間以内に低用量の EPOを単回投与
Comparison : 何に比べて	プラセボ	プラセボ
Outcome : どうなる	梗塞サイズの縮小	左室駆出率の維持

PICO -> RQ

54

初回発症のST上昇型心筋梗塞患者で発症から
12 時間以内に再灌流に成功した低心機能患者を
対象として、PCI後6時間以内に低用量のEPOを
単回投与すると、プラセボと比較して、
左室駆出率が維持されるか

FINER

Feasibility	患者数は十分に集まるのか、 技術的に実施できるのか、 時間や予算はあるのか
Interesting	診療上の興味深さがあるか
Novel	新しさや独自性があるか
Ethical	被験者保護の観点から倫理性が 確保されているか
Relevant	患者診療の現場や社会にとって 本当に切実な疑問を扱っているか

プロトコル骨子の作り方

56

クリニカルクエスチョンを確認する

背景

リサーチクエスチョンを組み立てる

研究目的、介入

既に分かっていることを確認する

背景

概念を構成する（モデル化）

尺度（測定）の方法を決める

対象集団

主な**アウトカム**と**測定方法**

調整すべき主な**因子**

デザインを決める

研究デザインの型

デザインをブラッシュアップする

症例数と研究期間
倫理的配慮

因子とは？

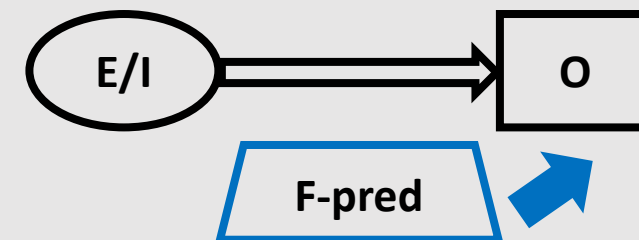
57

アウトカムに影響を及ぼす因子

アウトカム（O）に影響を及ぼす因子（F）⁵⁸

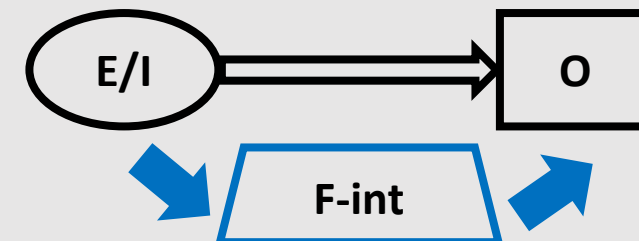
予後因子（F-pred）

Oを予測する因子



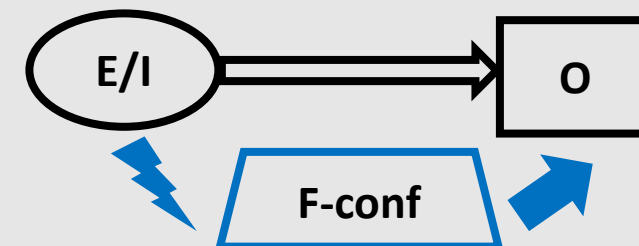
中間因子（F-int）

E/IからOに至る
途中で経由する因子



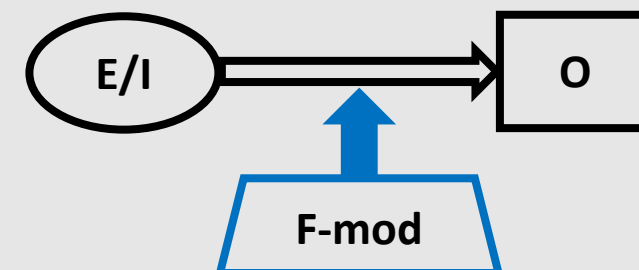
交絡因子（F-conf）

Oに影響する予後因子で、
E/Iと関連がある因子



効果修飾因子（F-mod）

E/IとOの関連性に影響する
因子



新薬の方が効果がある！？

59

とある病気の、

新薬による奏功率は69%

既存薬で54%



この病気には、
新薬の方が有効！！

新薬or既存薬と奏功率の関係

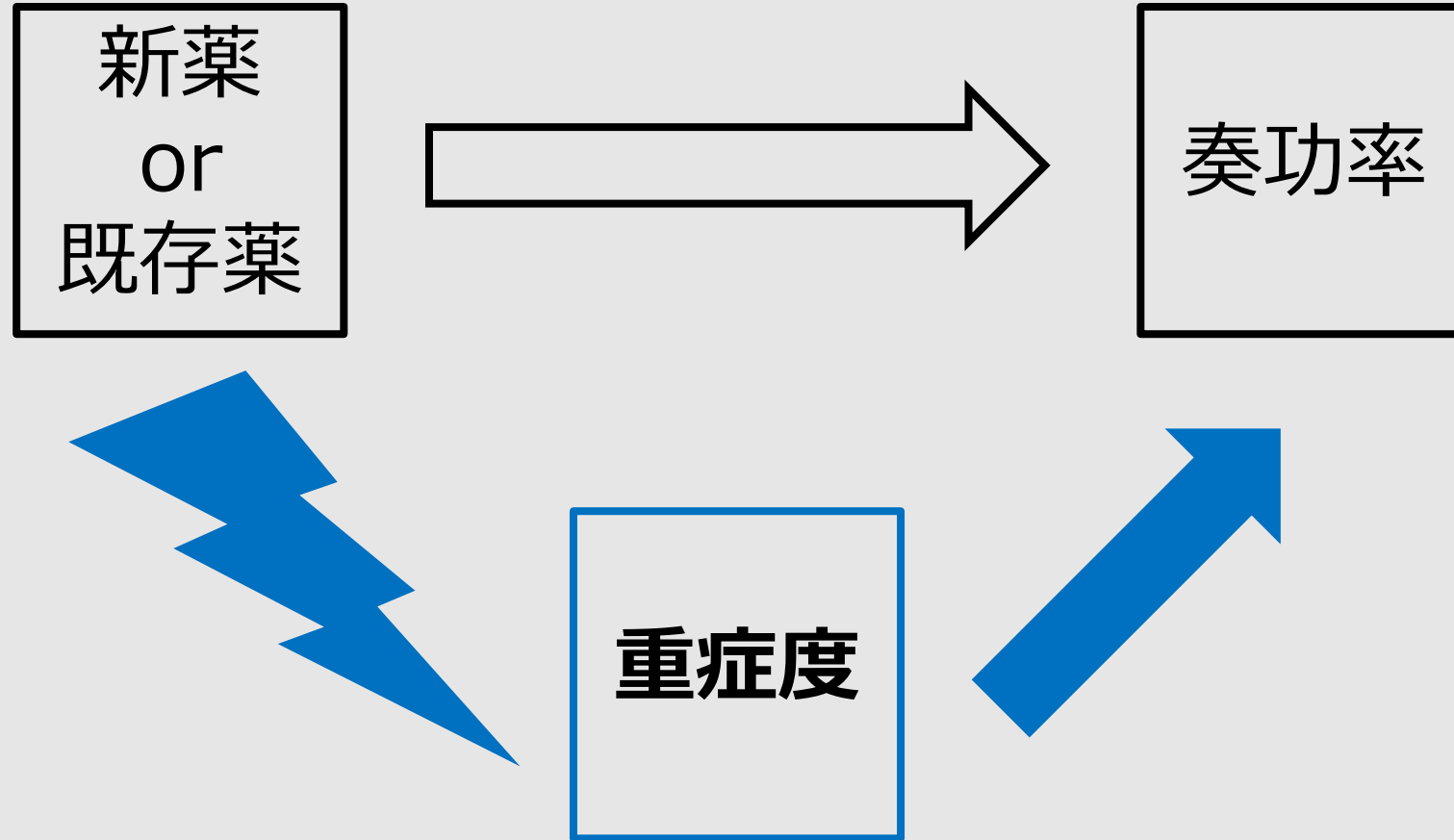
60



よく観察してみると...

新薬or既存薬と奏効率の関係

61



重症度が交絡因子として作用している

新薬or既存薬と奏効率の関係

重症度	新薬		既存薬	
	患者数	奏効率	患者数	奏効率
軽度	100	90 (90%)	30	27 (90%)
中等度	70	42 (60%)	80	48 (60%)
重度	50	20 (40%)	110	44 (40%)
合計	220	152 (69%)	220	119 (54%)

重症度別の新薬・既存薬間の奏効率に差はなかった

重症度が交絡因子として作用し、
アウトカム（奏効率）に影響を与えていた

因子の調整

試験デザインで調整

- 選択基準や除外基準を設定（例：中等度以上を選定）
- 前向き研究では無作為割付

解析で調整

- 層別（サブグループ）解析
- 多変量解析・傾向スコア

研究開始前にデータとして収集する因子を決めておく
研究開始後に気づいても、時すでに遅し

選択基準・除外基準

選択基準

有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなされる集団

除外基準

選択基準で示される集団に属するが、

- 特定の状況下でリスクが高くなり臨床研究への参加が倫理的でないと判断されることを規定する基準
- 臨床研究の有効性・安全性評価に影響を及ぼすと判断されることを規定する基準

本研究の主な因子

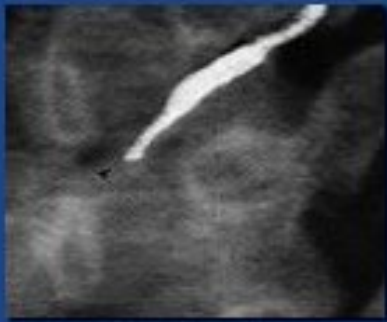
因子	推測されるアウトカムへの影響
病変・病枝数	梗塞責任血管以外に治療対象となる血管がある場合、別に治療が必要となる。
再灌流不良	試験治療の効果が十分得られない可能性がある。
心筋梗塞の重症度	特に重症例では、安全性の面で影響がある。
心房細動	心房細動例では、正確な心機能評価が困難。
・ ・ ・	・ ・ ・

冠動脈血流の指標

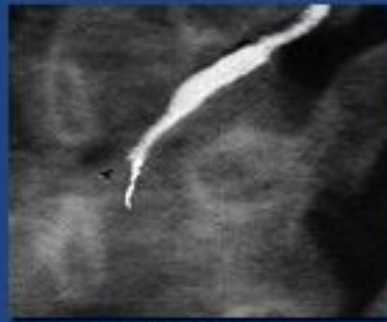
TIMI flow grade (TFG)

Grade

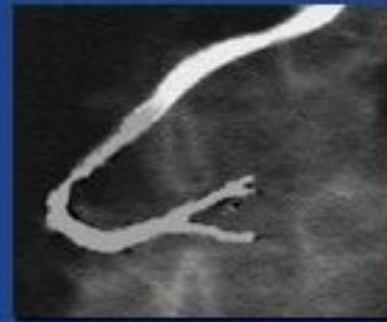
- 0 責任病変より遠位に造影剤が流れない
- 1 責任病変より遠位に造影剤が流れるものの、責任冠動脈全体が造影されるに至らない
- 2 責任冠動脈全体が造影されるものの、正常冠動脈に比べて造影遅延がある
- 3 正常冠動脈と同じ早さで責任冠動脈全体が造影される



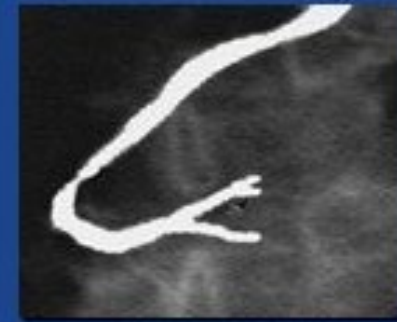
TFG 0
Occlusion



TFG 1
Penetration

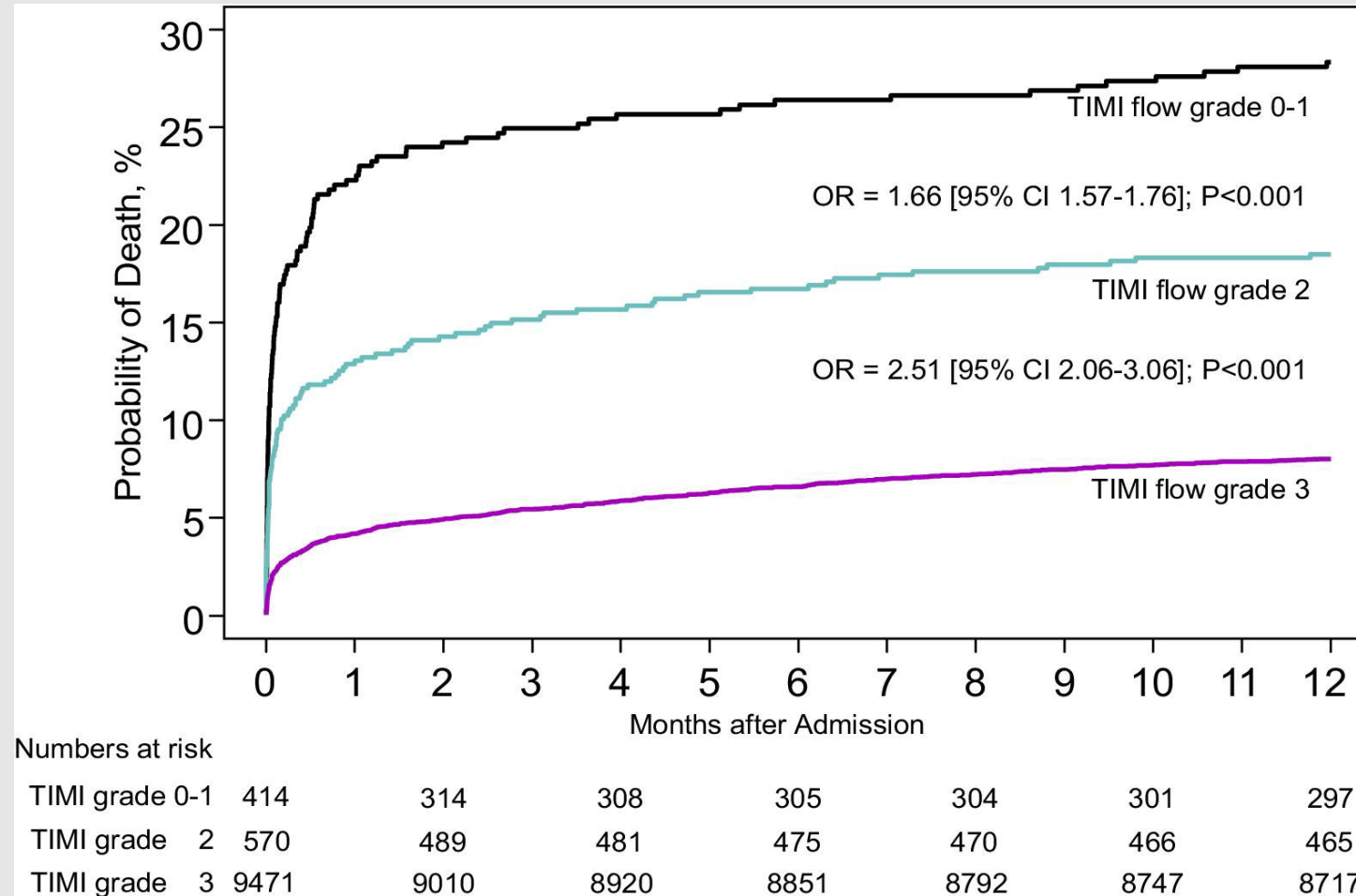


TFG 2
Slow flow



TFG 3
Normal flow

TFGによる予後



JACC 2008

再灌流不良な症例は予後が悪い

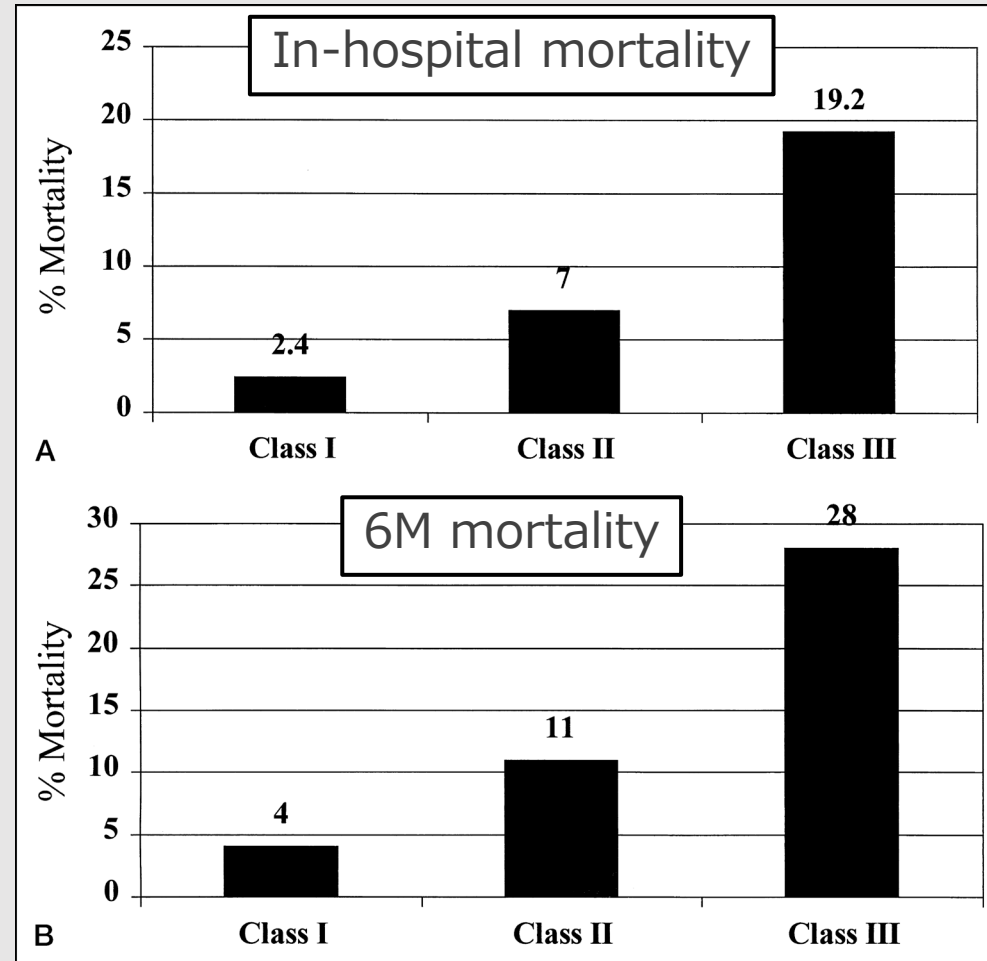
急性心筋梗塞の重症度

Killip分類

Class	臨床所見	自覚症状
Class I	心不全の徴候なし	自覚症状なし
Class II	軽症～中等症の心不全 (肺ラ音聴取域<全肺野50%)、 III 音	軽～中等度の呼吸困難を 訴えることが多い
Class III	肺水腫 (肺ラ音聴取域≥全肺野50%)	高度の呼吸困難を訴え、 大抵の場合喘鳴を伴う
Class IV	心原性ショック (チアノーゼ、意識障害)	血圧が90mmHg以下で 四肢が冷たく、乏尿

Killip分類による予後

71



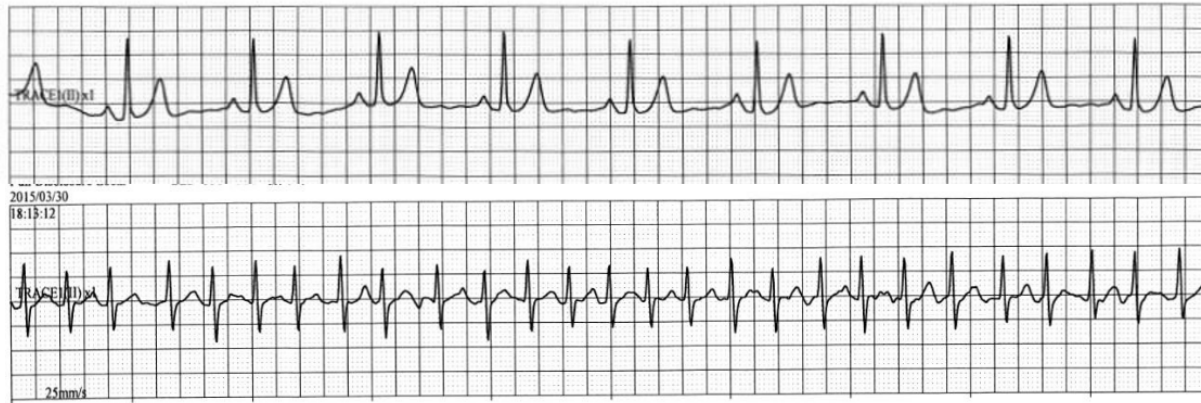
AJC 2001

重症例は予後が悪い

心房細動の評価項目への影響

72

心房細動の特徴： 頻脈 + リズム不整



心房細動例では、正確な評価は困難

本研究の主な適格基準・除外基準⁷³

急性心筋梗塞・再灌流成功の患者

適格基準

- 初回発症
- ST上昇型
- 発症から12 時間以内
- 登録前左室駆出率
50%未満

除外基準

- 梗塞責任病変以外に病変有り
- 再灌流不良例
- Killip分類III又はIVの症例
- 心房細動例

本研究のアウトカム

左室駆出率の維持

いつ、どうやって測定する？

本研究のアウトカム

左室駆出率の維持

いつ、どうやって測定する？

左室駆出率の評価方法

76

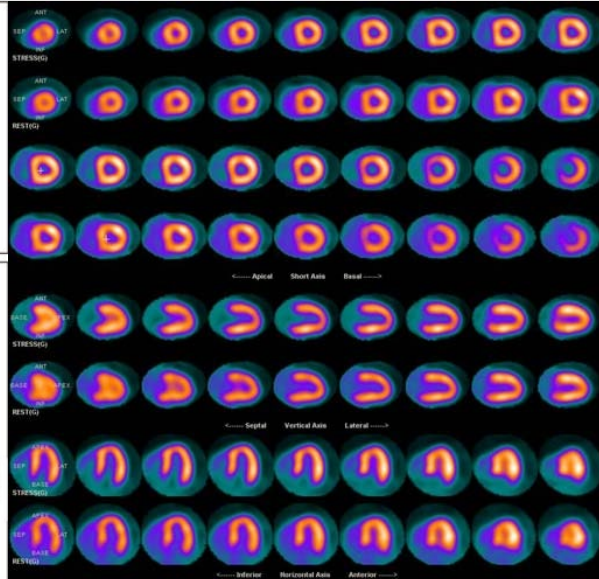
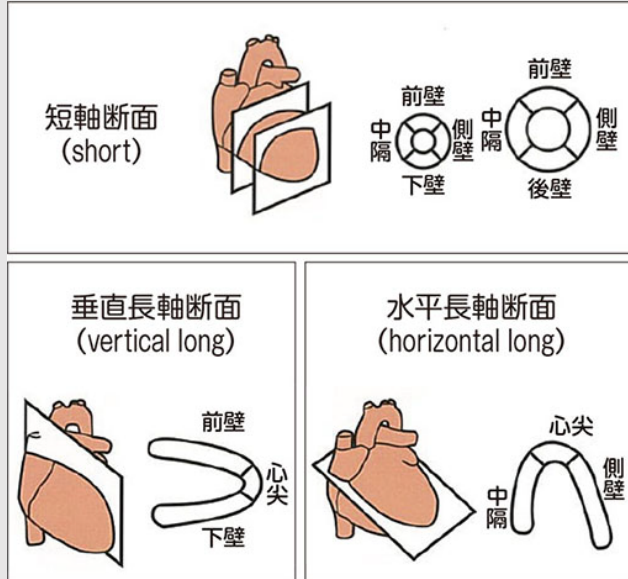
診断方法	長所	短所
心筋シンチ	3次元での評価 血流評価も可能	被曝 <u>負担大</u>
心エコー図	簡便 負担小	検者間で評価に差
左室造影 (カテーテル検査)	動的な評価が可能 アーチファクト小	侵襲大 被曝・造影剤使用

心筋シンチ (SPECT)

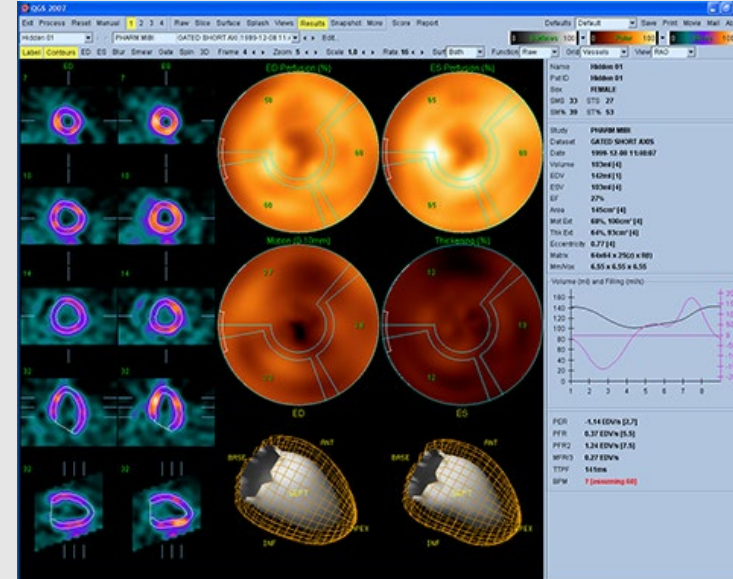
77

静脈に**放射性同位元素**を注射し、放出される放射線を撮影して、放射線量をコンピュータ処理して画像にし、心筋の血流やエネルギー代謝などをイメージングする検査

心筋血流評価



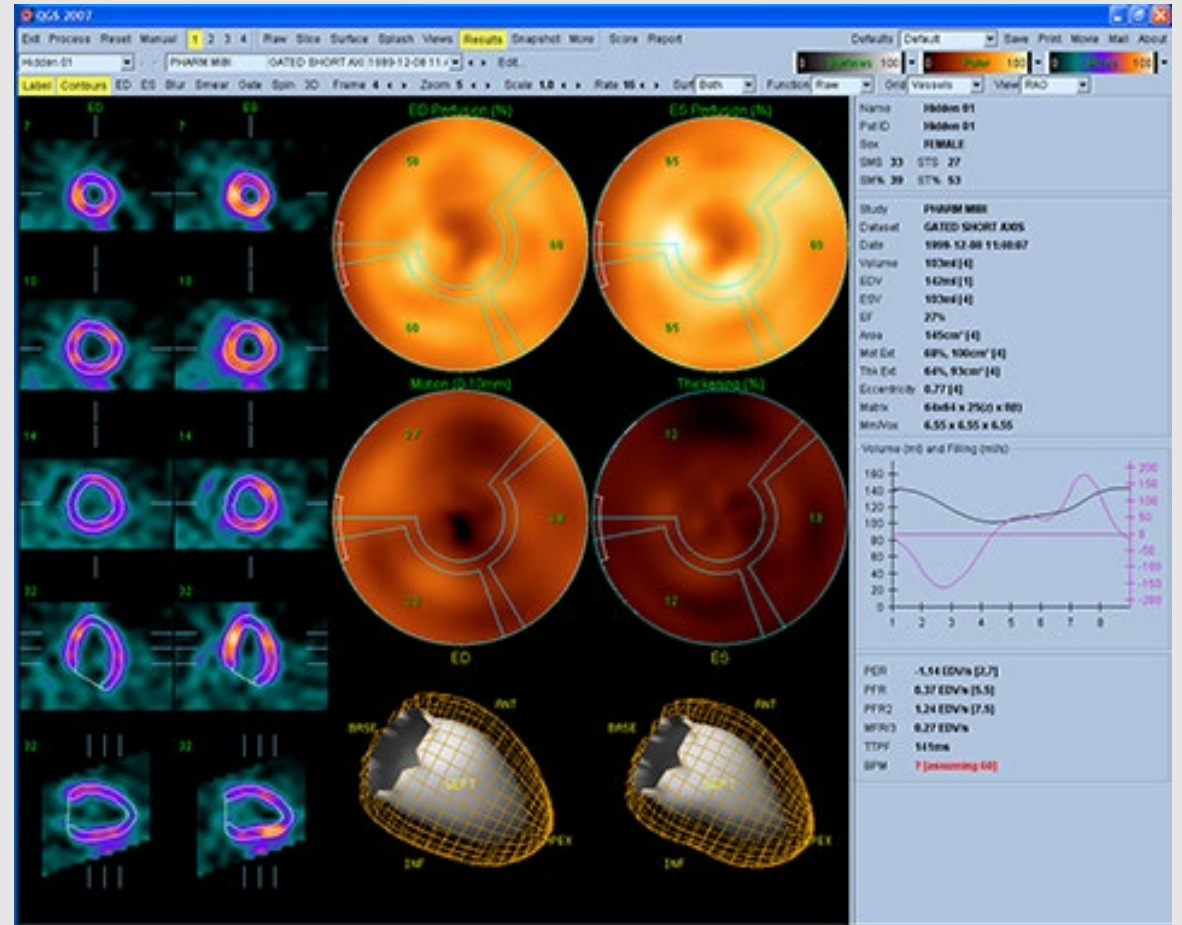
心機能評価



心電図同期SPECT (QGS)

78

心電図のR波に同期させて1心拍を分割し、それぞれの時相ごとに再構成を行うことにより、心筋の1心拍の動きと放射性医薬品そのものがもつ機能情報をともに評価する方法。現在、数種類の**心機能解析プログラム**が供給されているが、いずれも基本的には心筋内膜を自動的にトレースし、その情報を用いて左室内腔の容量を求める。左室駆出率に関しては、ソフトウェア間での差異はそれほどない。



本研究のアウトカム

79

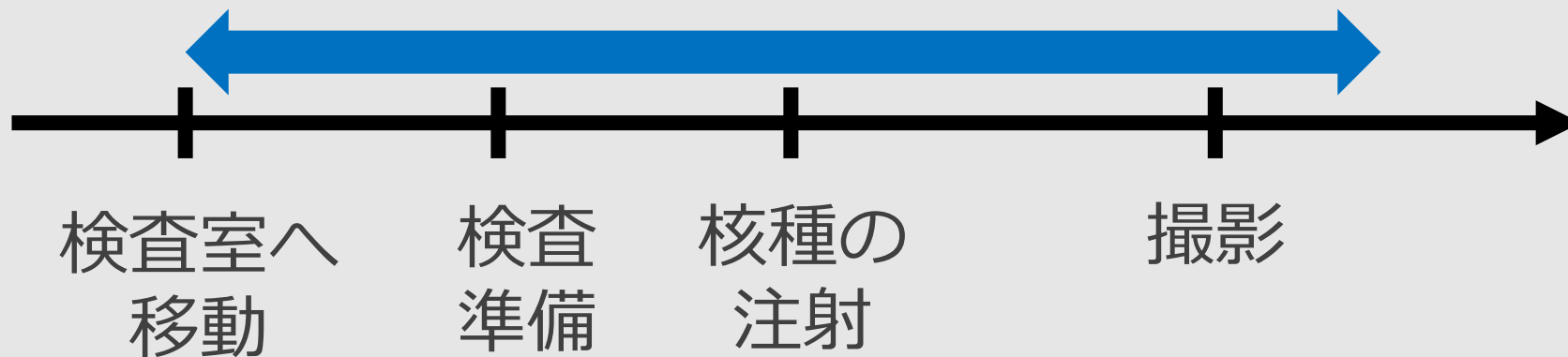
左室駆出率の維持

いつ、どうやって測定する？

心筋シンチの実際

心筋シンチ検査の流れ

約2-3時間

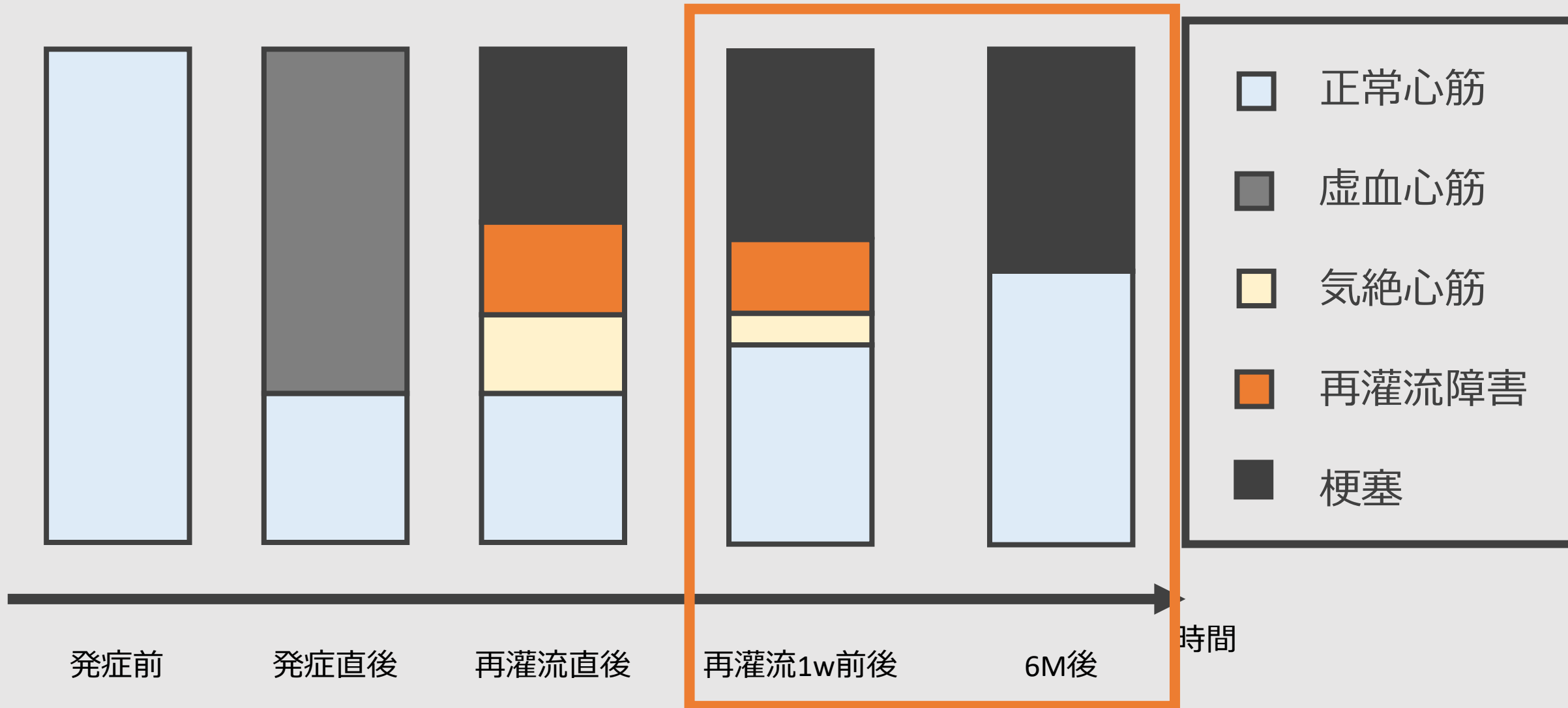


再灌流直後の不安定な時期には不適切

- ・ 患者負担大きい
- ・ 急変の可能性

梗塞後心筋の経時変化

81



本研究の主要評価項目

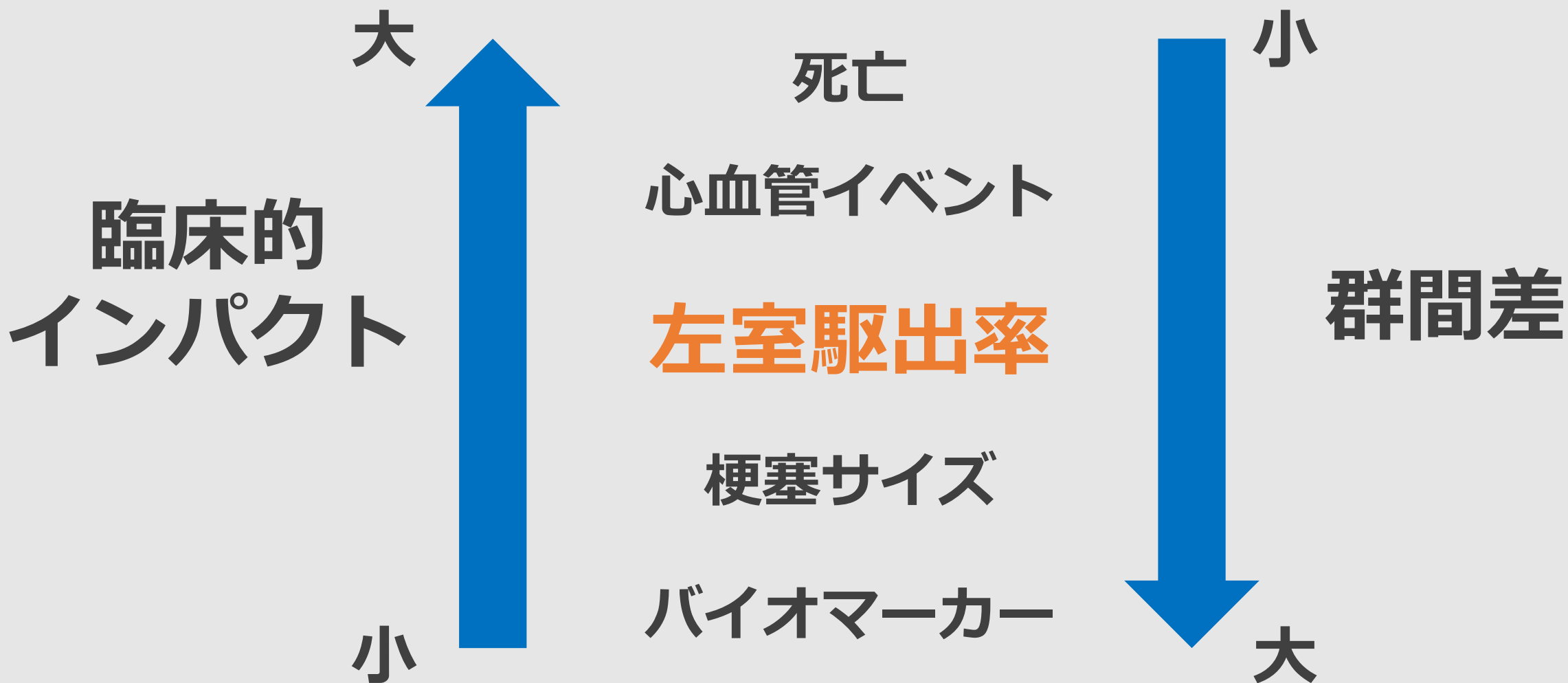
82

心筋シンチにおける慢性期

左室駆出率の改善度

(投与後4日目と6カ月との差の平均値)

アウトカムのインパクトと群間差⁸³



本研究の副次評価項目

有効性評価

- EPO 投与より6 カ月間における
心筋シンチにおける心機能の各指標
- 生存率
- 心血管事故率
- 6 カ月後のNT-ProBNP 値



インパクト**大**だが、
差がつきにくい項目



インパクト**小**だが、
差がつきやすい項目

安全性評価

- 有害事象（バイタル・臨床検査値含む）

プロトコル骨子の作り方

85

クリニカルクエスチョンを確認する

背景

リサーチクエスチョンを組み立てる

研究目的、介入

既に分かっていることを確認する

背景

概念を構成する（モデル化）

対象集団

尺度（測定）の方法を決める

主なアウトカムと測定方法
調整すべき主な因子

デザインを決める

研究デザインの型

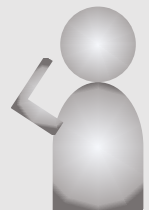
デザインをブラッシュアップする

症例数と研究期間
倫理的配慮

本研究のCQ

急性心筋梗塞に対するPCI後の心機能の低下した患者に、EPOを投与することは梗塞サイズの縮小につながるのだろうか？

EPOの適切な量はどれくらいだろうか？



本研究の試験デザイン

87

プラセボ対照無作為化比較試験

試験名	実施国	投与量	投与方法
EPO-AMI-I	日本	12,000 IU	単回
EPOC-AMI	日本	6,000 IU	3日間連日

適切な投与量は？

本研究の試験デザイン再考

88

- 承認範囲の最大投与量は12000単位
- 先行研究で12000単位の有効性が示された

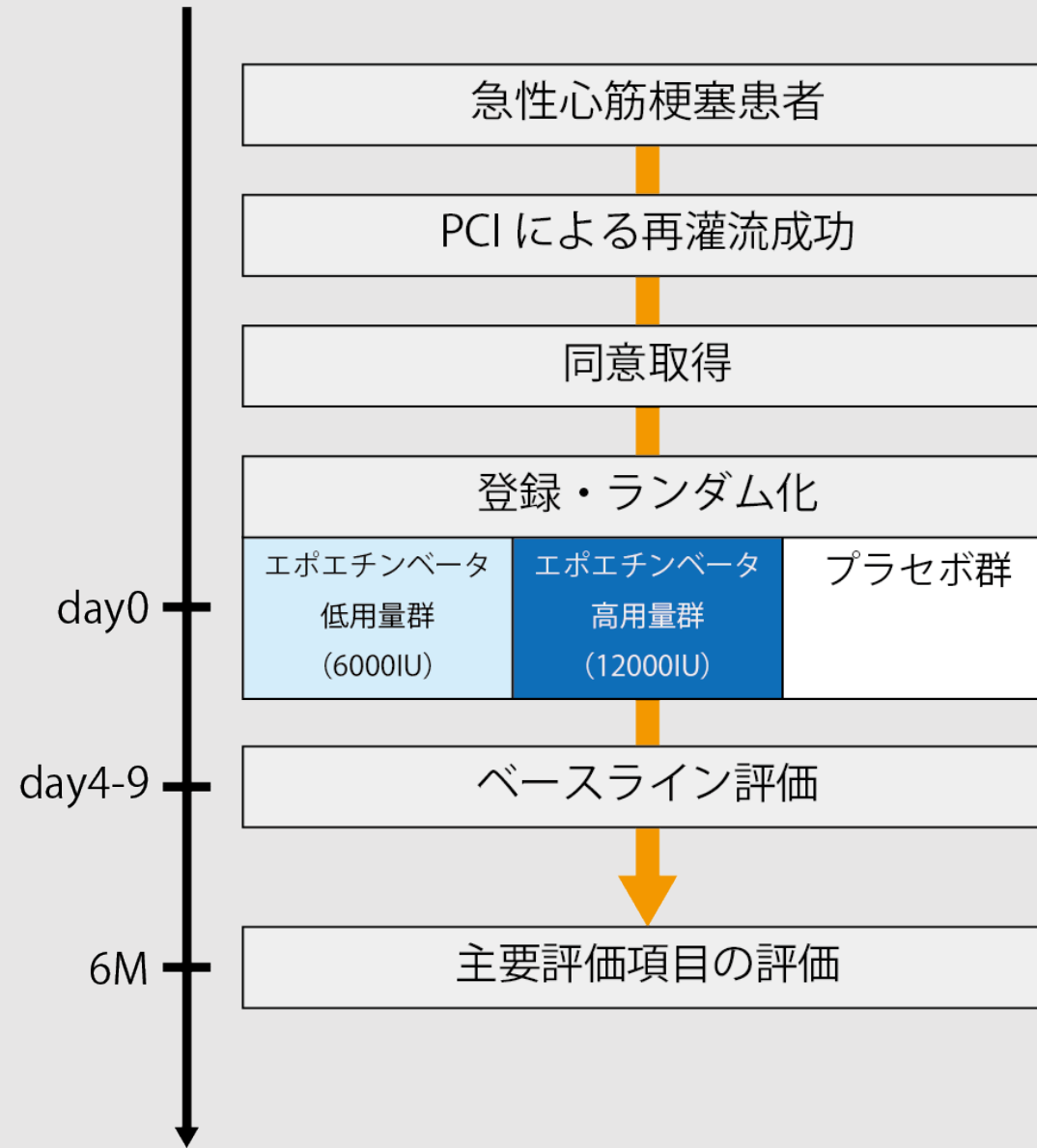
適切な投与量かどうかはわからない

用量反応関係の存在を示し、
臨床的に推奨される用量を決める必要がある



最大用量12000単位、中間用量6000単位、プラセボの3群で比較

試験シエーマ



観察スケジュール

90

検査内容	PCI後～ 登録後	投与後 1時間	投与後 4日	投与後 7日	投与後 35日	投与後 6ヶ月
許容範囲				+2	±7	±28
同意取得	○					
患者背景	○					
一般所見（自他覚症状）	○	○	○	○	○	○
臨床所見（有害事象等）	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○		○	○	○	○
生化学検査	○			○	○	○
生化学検査（NT-proBNP）						○
心電図・胸部X線・心エコー図	○					
安静時心筋シンチ			○			
アデノシン負荷心筋シンチ						○

プロトコル骨子作成

91

プロトコル0 概要参照

*目標症例数と試験期間を除く