

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure
別タイトル	うっ血性心不全患者におけるミルリノンとオルプリノンの比較
作成者（著者）	土橋慎太郎
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：諸井雅男 / タイトル：Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure / 著者：Shintaro Dobashi, Ippei Watanabe, Rine Nakanishi, Shinji Hisatake, Shunsuke Kiuchi, Takayuki Kabuki, Takashi Oka, Takahiro Fujii, Takanori Ikeda / 掲載誌：Heart and Vessels / 巻号・発行年等：35(6):776-785, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第948号
学位記番号	甲第653号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD88937659

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

土橋慎太郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 653 号

学位申請者 : 土 橋 慎 太 郎

学位論文 : Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure

(うっ血性心不全患者におけるミルリノンとオルプリノンの比較)

著 者 : Shintaro Dobashi, Ippei Watanabe, Rine Nakanishi, Shinji Hisatake, Shunsuke Kiuchi, Takayuki Kabuki, Takashi Oka, Takahiro Fujii, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Heart and Vessels DOI: 10.1007/s00380-019-01543-6

論文内容の要旨 :

強心薬は末梢循環不全を伴ったうっ血性心不全患者の治療に必要な薬剤であり、主にドブタミン、PDE3 阻害薬が用いられている。PDE3 阻害薬は強心作用と血管拡張作用を有しており、心筋酸素消費量を上昇させることなく強心作用を発現し、血管拡張作用により後負荷軽減をもたらす作用がある。PDE3 阻害薬はドブタミン使用中に問題となる down regulation をきたさない点やβ受容体を介すことなく強心作用を発現するため、急性心不全から慢性心不全への治療過程においても一定の効果が持続し、βブロッカーと併用しても安定した薬物作用が期待できる。一方で過去の臨床研究では、心房細動の誘発、血圧低下などの副作用が報告されている。現在日本では2種類のPDE3 阻害薬(ミルリノン、オルプリノン)が使用可能となっているが、これまでこの2剤を比較した研究は報告されていない。今回我々は2007年1月から2017年1月までに東邦大学医療センター大森病院にうっ血性心不全で入院した患者2,608人のうち、PDE3 阻害薬を使用した288人を対象にオルプリノン群(n=211)とミルリノン群(n=77)の比較検討を行った。一次評価項目はPDE3 阻害薬を使用時から60日以内の主要心臓脳血管イベント(心血管死、非致死性心筋梗塞、致死的不整脈、入院と要する心不全、脳血管死)、副次評価項目は致死的不整脈、心房細動、血圧低下とした。結果はミルリノン群において主要心臓脳血管イベントと心血管死においてイベントが多かった(P=0.005、P=0.01)。またミルリノン群において主要心臓脳血管イベント、心血管死のイベントをみたとした慢性腎臓病(stage ≥ 4)患者(P<0.001、P=0.06)、

および虚血性心疾患患者 ($P < 0.001$, $P = 0.02$)において有意にイベントが多いという結果であった。多変量解析ではミルリノンは心臓脳血管イベント、心血管死において独立した予後規定因子であった。副次評価項目では致死的不整脈、心房細動の発生に関しては2群間で有意差は認めなかったが、血圧低下に関してはミルリノン群で有意に多く発生していた。

今回の研究ではオルプリノン群と比較しミルリノン群において心臓脳血管イベントおよび心血管死のイベントが有意に認められ、特に慢性腎臓病 (stage ≥ 4)、虚血性心疾患患者においてイベントが多かった。PDE3 阻害薬の大規模臨床研究である The OPTIME-CHF (The Outcomes of Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) trials でも虚血性心疾患患者では再入院、死亡率がプラセボ群と比較して有意に高いという結果であり今回の我々の研究でも虚血性心疾患患者は予後規定因子であることと共通していた。これはミルリノンを使用することで癒化した心筋のアポトーシスを促進することや癒痕周囲のリエンتری回路による致死的不整脈の発生が起きる可能性によることが示唆されている。2剤の薬理作用の違いとして、特に腎臓の観点から考えるとオルプリノンは最小血管を広げる作用が強く、特に腎動脈を直接拡張し腎血流を増加させる作用が強いことが報告されている一方、ミルリノンは腎動脈拡張作用は弱いがかわり心拍出量を増加することで腎血流増加させる作用が考えられている。こういった点からミルリノンは慢性腎臓病患者において予後規定因子となった可能性が考えられた。また今回の研究ではまた PDE3 阻害薬使用中および退院時に β ブロッカーを導入していた患者はオルプリノン群において有意に多いという結果を得ており、心臓脳血管イベントで有意差がついたのはこの β ブロッカー内服の有無の影響が多かった可能性が考えられた。

今回の結果から特に慢性腎臓病、虚血性心疾患を有したうっ血性心不全においてミルリノンはオルプリノンと比べ心臓脳血管イベントが有意に多かった。今後の課題としてはPDE3 阻害薬を使用しなかったうっ血性心不全患者との比較検討が望まれる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 653 号	氏 名	土 橋 慎 太 郎
学位審査担当者	主 査	諸 井 雅 男
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	中 村 正 人
	副 査	杉 山 篤
	副 査	赤 羽 悟 美
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>PDE3 阻害薬は強心作用と血管拡張作用を有し、急性心不全の治療薬として用いられている。現在日本では2種類（ミルリノン、オルプリノン）が使用可能となっているが、この2剤の心血管イベントを比較した報告はない。申請者らは2007年1月から2017年1月までに東邦大学医療センター大森病院に心不全で入院した患者2,608人を後ろ向きに調査し、PDE3阻害薬を使用した288人を抽出し、オルプリノン群(n=211)とミルリノン群(n=77)の60日間の心血管イベントを比較検討した。心血管イベントは心血管死、非致死性心筋梗塞、心室頻拍、入院と要する心不全、非致死性脳梗塞であった。結果はミルリノン群はオルプリノン群と比較して有意に心血管イベントが多かった。またミルリノン群においては慢性腎臓病（stage 4および5）および虚血性心疾患の患者で特にイベントが多かった。多変量解析ではミルリノンは心血管イベントに対する独立した予後規定因子であった。致死的不整脈、心房細動の発生に関しては2群間で差は認めなかったが、血圧はミルリノン群で低下した。</p> <p>2020年1月29日に行われた学位審査会において、申請者による研究要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。同じPDE3阻害薬であるにもかかわらずミルリノン群とオルプリノン群でアウトカムに差があったのはなぜか、オルプリノン群でβ遮断薬の使用がミルリノン群と比較して多かったが、これが予後に影響した可能性はあるのか、PDE3阻害薬の1週間程度の使用で60日間のイベントに差が生じるのか、ミルリノン群では虚血性心臓病や慢性腎臓病合併患者で予後不良であったがそれはなぜか、心不全の予後は初回入院患者と再入院患者では後者の方が悪いことが示されているが解析症例はこれを区別しているのか、などの質問が審査委員からなされた。申請者はそれら1つ1つに対応し、回答することができた。</p> <p>本研究はPDE3阻害薬であるオルプリノンとミルリノンの心臓血管イベントを比較し、オルプリノンに優位性があることを示した初めての研究である。循環器病診療に貢献しうるものと判断され、学位論文として適当であると結論された。</p>		