

特集 ■ 心原性ショック診療：エビデンスに基づく最適化への挑戦

カテコールアミン治療の是非： 強心薬 vs. 昇圧薬 最適解は？

浅野 和宏 ASANO, Kazuhiro, 小島 俊輔 KOJIMA, Shunsuke
東京ベイ浦安市川医療センター 循環器内科

はじめに $\text{60\%} + \text{2\%} = \text{20\%}$ (57%)

心原性ショックの治療の目的は大きく2つある。第一に、循環動態を改善して致命的な臓器不全を防ぐこと。第二に、低心拍出の原因である心疾患を特定して適切な介入を行うことである。循環作動薬の投与は心原性ショックに対する第一選択の治療法として広く認識されており、ICUに入室する心原性ショック患者の90%以上に1剤以上の循環作動薬が投与されている¹⁾。かつて、心原性ショックの治療目標は低血圧の是正にあり、循環作動薬を使用して積極的に平均動脈圧 mean arterial pressure (MAP) の上昇がはかられていた。しかし近年では、MAPを達成しても組織灌流障害が生じることが明らかとなっており、主要ガイドラインにおいても組織灌流が重要視されるようになってきている。さらに、過去数十年にわたりさまざまな循環作動薬の有効性が検証されてきたものの、いまだ死亡率の改善を達成した薬物は存在せず、また多くの薬物で不整脈の誘発、心筋酸素消費量の増加、末梢循環不全といった負の側面も指摘されている。その結果、「どの循環作動薬を使用するか?」ではなく「末梢循環不全を引き起こし得る循環作動薬は本当に必要か?」という新たなクリニカルエスションへの関心が高まっている。しかし、この問いに対する十分なデータは依然として不足している。

本稿では、循環作動薬のエビデンスと現代のガイドラインに即した使用方法のポイントをまとめる。

症例 70歳♂+ Δ 30分
 糖尿病で近医通院中の75歳の男性が胸部不快感を主訴に来院。バイタルサインは意識清明、血圧104/76mmHg、脈拍100/min(整)、SpO₂98%。冷汗著明だが、末梢は温かく、心雑音やう音はなし。心電図ではV₁~V₄誘導でST上昇、V₁~V₃で異常Q波を認めた。超音波検査では左室前壁~中隔の壁運動低下(EF30%)を確認。採血検査では肝腎機能の異常はなく、乳酸値は2.1mmol/Lであった。ST上昇型心筋梗塞(STEMI)の診断で緊急冠動脈造影を施行したところ、左前下行枝近位部(#6)に100%閉塞を認め、血栓吸引を行い再灌流を得たが、胸部不快感の増悪とともに血圧が60/40mmHgまで低下し、末梢造影遅延が生じた。ノルアドレナリンの投与を開始し、0.2 μ まで漸増したところ血圧は90/65mmHgまで上昇し、造影所見の改善を得た。責任病変にステントを留置し、TIMI3の末梢flowで手技を終了した。

HCUへ入室した際のバイタルサインは、

ノルアドレナリン 0.15 γ 投与下で血圧 84/60mmHg, 脈拍 110/min (整), SpO₂ 95% (鼻カヌラ 2L), 乳酸値は 3.2mmol/L。末梢は冷たく、肺野にう音は聴取しなかった。

超音波所見は治療前と著変なく、機械的合併症は認めなかった。時間尿は 20mL/hr と低下していたが、造影剤の影響と判断した。4 時間後、Lac 値は 2.9mmol/L と微減したが、肺うつ血に伴う呼吸状態の悪化を認め、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を装着した。心電図、超音波所見に著変はない一方、末梢冷感持続し、乳酸値は 3.1mmol と再上昇していたため、ドブタミンの投与を 2 γ で開始した。その後、末梢冷感は改善し、Lac 値は漸減。血圧も上昇傾向となり、MAP 65mmHg 以上を保つようノルアドレナリンは漸減のうえ、12 時間後には終了した。第 2 病日に NPPV を離脱、第 3 病日にドブタミンの投与を終了した。その後はリハビリテーションと抗心不全薬の調整を行い、第 12 病日に自宅退院となった。

キーワード
カテコールアミン
循環作動薬
強心薬
昇圧薬

表1 循環作動薬と標準的投与量、受容体親和性、血行動態への影響

薬剤	投与量の基準	アドレナリン受容体親和性				血行動態作用			
		$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	D	CO	SVR	PVR	HR
□□□□□□□□			++++	+++		↑↑		↓	↑↑
強心薬		++++					↑↑		
昇圧薬					+++				
	0.02-0.04 U/min								

循環作動薬の研究は、1893年に英国の医師 George Oliver が羊のさまざまな外分泌物を自身の息子に投与し、橈骨動脈の径の変化を観察することで、副腎抽出物が血管収縮を引き起こすことを発見したことに始まる。1900年、高峰譲吉がこの物質を結晶化合物として単離することに成功し、アドレナリンと命名した。その後、1904年にノルアドレナリン、1910年にドパミン、1975年にはドパミンが合成された。 α 受容体と β 受容体の発現分布の違いによって、組織ごとに異なる作用を示すことが明らかになるにつれ、アドレナリン作動性物質の薬理学的研究が進み、1940年代後半からは血管収縮作用に着目した臨床応用の研究が進んだ。

循環器集中治療で使用する循環作動薬

現在、日本のICUで使用されている代表的な循環作動薬を表1に示す。教科書でよくみかけるアドレナリン作動性物質とアドレナリン受容体の親和性に関する記述は、親和性を定量評価したものではなく、1950～1960年代に行われたin vivo試験のサロゲートマーカーの変化から推測して作成されたものである。生体内での反応を正確に表しているものではないことには注意したい^{3,4)}。薬効からみた分類として、循環作動薬は心拍出量を増強する強心薬 inotropes と血管収縮を介して昇圧をはかる昇圧薬 vasopressor に大別されることをまずは確認いただきたい。

pressure-volume loop (PV loop) をもとに、循環作動薬の効果を図1に示す。PV loop は縦軸を左室圧 (mmHg)、横軸を左室容積 (mL) として、心周期を通じて圧と容積の変化をプロットした図であり、心臓を中心とした循環動態の説明によく用いられる。強心薬は、収縮能の指標である収縮末期圧容積関係 end-systolic pressure-volume relationship

(ESPVR) の傾き、すなわち心室収縮性 (Ees) を増加し、PV loop は左上方向へ移動するとともに心拍出量は増加する。昇圧薬は、後負荷を表す収縮末期圧を1回心拍出量で除した値、すなわち実効動脈エラスタンス effective arterial elastance (Ea) を増加し、PV loop は右上方向へ移動するとともにMAPの上昇と1回心拍出量の低下が生じる。

強心薬と昇圧薬は心拍出量の増加、あるいはMAPの上昇を介して臓器灌流の維持をはかるが、いずれの場合も心筋酸素消費量の指標である pressure volume area (PVA) は増加し、ショックの原因を抱える心臓にさらなる負荷を課すことがわかる (図1-C)。心筋のエネルギーは主に酸化的リン酸化経路で供給されるが、心筋酸素需要のうち基礎代謝による酸素消費は10～20%で、残りは心拍数や心収縮力、収縮時の壁張力 systolic wall tension などの要因により変動する。これらの要素のうち、心拍数が最も心筋酸素消費量に寄与しており、酸素需要の30～70%を、また心筋収縮は15～25%を占めることが示されている^{5,6)}。一方、心筋への酸素供給は冠血流に依存し、拡張期血圧 diastolic

図中ネム

・基本 1/100 M
・太い線 1/100 DB
(以下同)

図版は、0.12 M 1/100 M
色バタマ 1/100 M
(以下同)

(前後) 105 M 140 M
(以下同)

カテコールアミン治療の是非：強心薬 vs. 昇圧薬 最適解は？

1/100 M 1/100 M
2 M 70 M
(以下同)

図1 強心薬、昇圧薬を使用した際のPV loopの変化

A: 強心薬の使用で PV loop は左上方向に移動し、1回心拍出量 (SV) は増加する。
B: 昇圧薬の使用で PV loop は右上方向に移動し、1回心拍出量は低下する。
C: 強心薬、昇圧薬の使用で pressure volume area (PVA) は大幅に増加する。
pressure volume area = potential energy + stroke work

1/100 M 1/100 M
(以下同)

blood pressure (DBP) と左室拡張末期圧 left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) の差で表される冠灌流圧 coronary perfusion pressure (CPP)、拡張期時間時間 (頻拍で短縮する)、冠動脈の vasomotor tone などによって変動し、LVEDP の上昇や頻脈は心筋酸素供給の低下をもたらす。循環作動薬の使用は、心筋酸素の需要と供給の不均衡をまねき、二次的な心筋障害を引き起こすリスクとなる可能性がある。

循環作動薬各論と臨床エビデンス

カテコールアミン類 1/100 M 1/100 M
1/100 M 1/100 M
1/100 M 1/100 M
(以下同)

カテコールアミンは主に $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ アドレナリン受容体およびドパミン受容体 (D_1 、 D_2) を介して心血管系に作用する。代表的な作用として、血管平滑筋に存在する $\alpha 1$ 受容体の刺激は血管収縮を誘発し、全身血管抵抗 systemic vascular resistance (SVR) を

上昇させる。血管平滑筋に存在する $\alpha 1$ 受容体への刺激は血管収縮を誘発してSVRを上昇させ、左室心筋に存在する $\beta 1$ 受容体への刺激は細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を介して心筋繊維の収縮を亢進し、血管平滑筋に存在する $\beta 2$ 受容体への刺激は細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させることで血管を拡張させる。 D_1 受容体は冠動脈、腎臓、腸間膜、脳に、 D_2 受容体は血管、腎臓に主に存在し、刺激によりこれら臓器の血管拡張が生じる。アドレナリン受容体は組織ごとに発現の分布が異なり、また作用するカテコールアミンもそれぞれの受容体へ異なる親和性で作用することで、多様な発現様式が可能となり、強心作用と昇圧作用は連続的なスペクトラムとして表される⁷⁾ (表1)。

アドレナリン 1/100 M 1/100 M
アドレナリンは $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 受容体に強い親和性を有し、心収縮力の増強による心拍出量の増加とSVRの上昇が生じ、血圧と肺

動脈圧はともに上昇する。陽性変時作用で頻脈を呈するが、相対的な拡張時間の延長と心筋細胞からの局所的な血管拡張物質の産生により、 α 刺激による冠動脈収縮作用を相殺して冠血流は増加する。一般的に0.5 μ 以上が高用量とされることが多いが、最大投与量に関する統一された規定はない。高用量の持続投与は心筋アポトーシスを引き起こし、心毒性を生じることが示されている。解糖系を亢進し、乳酸産生量が増加するため、乳酸値の経時的フォローを行っている際は変化に注意を要する。

OptimaCC試験⁸⁾では、ACSに伴う心原性ショック患者57例をアドレナリン投与群とノルアドレナリン投与群に無作為に割り付け、血行動態指標と予後を比較した。両群間で心係数 ($p=0.43$) や MAP ($p=0.25$)、60日死亡率 (52% vs. 37%, $p=0.29$) に差を認めなかったが、アドレナリン投与群で抵抗性ショック (37% vs. 7%, $p=0.008$)、頻脈 ($p=0.0002$)、乳酸値の上昇 ($p<0.0001$) が有意に多く、試験は早期終了となった。その他の観察研究^{9, 10)}においてもアドレナリンの使用は死亡率の上昇と相関することが報告されており、現在、アドレナリンは心原性ショックに対する第一選択薬として推奨されていない。

●ノルアドレナリン α $\approx 70\%$ β $\approx 50\%$
ノルアドレナリンは α_1 受容体に強い親和性を有し、強力な昇圧作用を示す。中等度の親和性で β_1 受容体にも作用するが、後負荷の上昇により心拍出量への純粋な影響は他のカテコールアミンと比較して少ないため、“pure vasopressor”として使用される。陽性変時作用は弱く、拡張期血圧が上昇することで冠血流量は増加する⁷⁾。

2010年に報告されたSOAP II試験¹¹⁾では、ICUに入室したあらゆるショック患者1679例をドパミン群とノルアドレナリン群に無作

為に割り付け、予後を比較した。28日死亡率に有意差は認めなかったが、心原性ショック患者280例を対象としたサブ解析では、ドパミン群で28日死亡率が有意に高く ($p=0.03$)、不整脈イベント (心房細動、心室頻拍/細動) を多く認めた (24.1% vs. 12.4%, $p<0.001$)。心停止後のショック患者をアドレナリンとノルアドレナリンの投与群で予後を比較した後向き観察研究¹²⁾では、院内死亡率はアドレナリン投与群で有意に高値であった [オッズ比 (OR) 2.6, 95%信頼区間 (CI) 1.4~4.7, $p=0.002$]。これらの知見から、欧米のガイドラインでは血圧低下を伴う心原性ショックに対する第一選択薬としてノルアドレナリンを推奨している。一方で、院内死亡、短期死亡と相関しているという報告もあり^{13, 14)}、ノルアドレナリンを心原性ショックの第一選択薬として使用した場合の安全性と有効性にはさらなる検証が必要である。

●ドパミン α $\approx 70\%$ β $\approx 50\%$
ドパミンは内因性神経伝達物質でノルアドレナリンの直接前駆体である。経静脈的に投与すると、アドレナリン受容体に加えてD1, D2受容体に結合する。低用量 (3 μ 未満) はいわゆる renal dose と呼ばれ、冠動脈、腎臓、消化管、中枢神経系に作用し、これら臓器の血流増加をもたらすとされる。ただし有効性に関するエビデンスは乏しい。3~10 μ の中等量では β 受容体に優位に作用し、心収縮力を増強するとともに陽性変時作用を示し、SVRを上昇させる。10~20 μ の高用量では α 受容体に優位に作用し、昇圧作用が主体となる⁷⁾。

SOAP II試験でドパミンはノルアドレナリンと比較して安全性に劣ることが示され、欧州の急性心不全のレジストリデータ¹⁵⁾でも、ドパミンの使用はその他の循環作動薬と比較して短期、長期ともに最も高い死亡率と相関

していた。我が国の急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版)¹⁶⁾で低血圧に対する使用が、また2021年AHA/ACC急性心筋梗塞に伴う心原性ショック scientific statement¹⁷⁾で不安定な徐脈に対する使用が言及されているが、以降の主要ガイドラインでは使用推奨の記載はみられず、現在は心原性ショックに対する第一選択薬としては推奨されない。

●ドブタミン α $\approx 70\%$ β $\approx 50\%$
ドブタミンは β_1 受容体に対する親和性が β_2 受容体の約3倍とされ、強い心収縮増強作用と弱い陽性変時作用を示す。血管平滑筋の α_1 受容体にはアゴニスト活性とともにアンタゴニスト活性を有し、 β_2 受容体への作用も相まって、血管の弛緩とSVR低下を示す。MAPは心拍出量とSVRにより規定されるため、個々の症例でドブタミン使用時のMAPの変化は異なるが、15 μ 以上の高用量となれば α_1 受容体作用が優位となりMAPは上昇傾向となる。ドブタミン使用のリスクとして、心筋酸素消費の増加、催不整脈作用、特に房室伝導速度を増加する作用があるため頻脈性心房細動を有する患者への使用には注意を要する。また72時間以上の使用で薬理的耐性が生じるとされ、7日以上長期使用は死亡率の増加との関連が指摘されている¹⁸⁾。

2021年に報告されたDOREMI試験¹⁹⁾では、心原性ショック患者をドブタミン群とミルリノン群に無作為に割り付け、複合エンドポイント [院内死亡、蘇生に成功した心停止、心移植、mechanical circulatory support (MCS) 導入、非致死的心筋梗塞、脳卒中、腎代替療法] の発生率を比較したところ、群間差を認めなかった。組織低灌流を伴う心原性ショック、急性心不全に対して最も使用されている強心薬と考えられるが²⁰⁾、欧米のガイドラインには強心薬としてドブタミンを推奨する記載はない。

ホスホジエステラーゼ (PDE3) 阻害薬

PDE3阻害薬は β 受容体カスケードの下流でcAMPの分解を担うPDE3を阻害することで心収縮の増強、血管拡張作用を示し、心拍出量を増加する。ICUで使用されるPDE3阻害薬のミルリノンはDOREMI試験でドブタミンと同等の強心作用を有することが示された。作用機序からはドブタミンが使用しにくい場面、例として β 遮断薬使用中の心原性ショック患者に対する強心薬としての使用が考慮される。ただし、DOREMI試験のサブ解析²¹⁾では、発症24時間以内の β 遮断薬内服の有無はショック後の血行動態パラメータに影響せず、むしろ内服群で死亡率が有意に低く、 β 遮断薬を使用中の心原性ショック患者にはドブタミンよりミルリノンが望ましいとするエビデンスはない。

バソプレシン

主に下垂体後葉より分泌されるペプチドホルモンのバソプレシンは、心臓のwall stressの増加に反応して心臓内で、またカテコールアミンの上昇に応じて副腎で合成される。バソプレシンは血管平滑筋に存在するV_{1a}受容体を介して血管収縮を引き起こし、用量依存性にSVRを上昇させる。さらにバソプレシンは血管のノルアドレナリンに対する反応性を高め、一酸化窒素 (NO) 産生を抑制する作用をもつ。

心原性ショックに対するバソプレシンの有効性を評価した試験はほとんどないが、2005年の観察研究²²⁾では、ノルアドレナリン抵抗性の急性心筋梗塞に伴う心原性ショック患者36例にバソプレシンを併用したところ、開始後24時間で肺動脈楔入圧 (PCWP)、心係数、尿量に著変なくMAPの上昇が得られた。バソプレシンは頻脈性不整脈や左室流出路狭窄など、カテコールアミンを使用しに

表2 主要ガイドラインでの循環作動薬の推奨

学会	文献	推奨	薬物選択に関する記載
AHA/ACC	Cardiogenic shock scientific statement (2017) ²³⁾	記載なし	ノルアドレナリンが第一選択薬として望ましい可能性について言及あり。ただし選択肢にドパミン、強心薬も並列で記載し、エビデンス不足のため、最適解は不明としている
	AMI-CS scientific statement (2021) ²⁴⁾	記載なし	初期治療で MAP > 65mmHg を目標に最小量の昇圧薬の使用を推奨。第一選択薬はノルアドレナリン。不安定な徐脈があればドパミン、アドレナリンを考慮する
	Heart failure guidelines (2022) ²⁵⁾	I B-NR	輸液、昇圧薬で MAP 上昇後も臓器低灌流の兆候があれば、強心薬の経静脈投与を考慮する。特定薬物に関する言及はなし
ESC	Heart failure guidelines (2021) ²⁶⁾	II b C	収縮期血圧 < 90mmHg で臓器低灌流の所見があり、輸液などの初期治療に反応しない場合、循環作動薬の投与を推奨する
	ACS guidelines (2023) ²⁷⁾	記載なし	徐脈に対して陽性変時作用を有する薬物（アドレナリン、バソプレシン、アトロピン）をクラス 1 で推奨。それ以外の記載はなし
JCS	急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017) ²⁸⁾	II a B	低血圧に対してノルアドレナリン投与を推奨する
		II a B	臓器低灌流に対してドパミン投与を推奨。確実な昇圧にノルアドレナリンの併用も考慮する。両心不全やβ遮断薬投与中の場合は PDE3 阻害薬も選択肢となる
	急性冠症候群ガイドライン (2018) ¹⁶⁾	II b C	低血圧に対してはドパミン、血圧が保たれた臓器低灌流に対してはドパミンを推奨。循環動態維持困難な場合はノルアドレナリンを追加し、さらに一時的補助循環装置 (tMCS) を考慮する

くい場面で選択肢となる可能性があるが、いまだエビデンスは乏しい。

ガイドラインの推奨

主要ガイドラインの心原性ショックに対する循環作動薬の推奨を表2に示す。共通事項として、低血圧に対する昇圧薬の使用が推奨されており、第一選択薬はノルアドレナリンの記載が多い。一部のガイドラインでは、MAP が改善しても低灌流の兆候を認めた場合に限り、強心薬の投与が推奨されている。ただし、いずれのガイドラインにおいても循環作動薬を使用した際の明確な管理目標は明示されていない。

2019年に米国心血管インターベンション治療学会 (SCAI) より発表された心原性ショックの SCAI 分類 ²⁹⁾ は、2022年にアップデートされ、優れた予後予測能力が強調されるとともに、各ステージに応じた介入を推奨している ³⁰⁾。このなかでは、①重症度以外にも②年齢や併存疾患、心停止の既往などの

危険因子、③血行動態のフェノタイプ (基礎心疾患) の3要素を考慮した3軸モデルで患者を評価すること、そして治療に反応しない場合はより高いステージへ移行し治療の強化を行うよう、トラジェクトリーの把握に重点をおいている。循環作動薬の投与の対象となるのは SCAI ステージ C、D であるが、ここでも明確な管理目標は設定されていない。3軸モデルやトラジェクトリーに応じた治療法、プロトコルを比較検証して、管理目標を設けた治療アルゴリズムを構築していくことが今後の課題である。

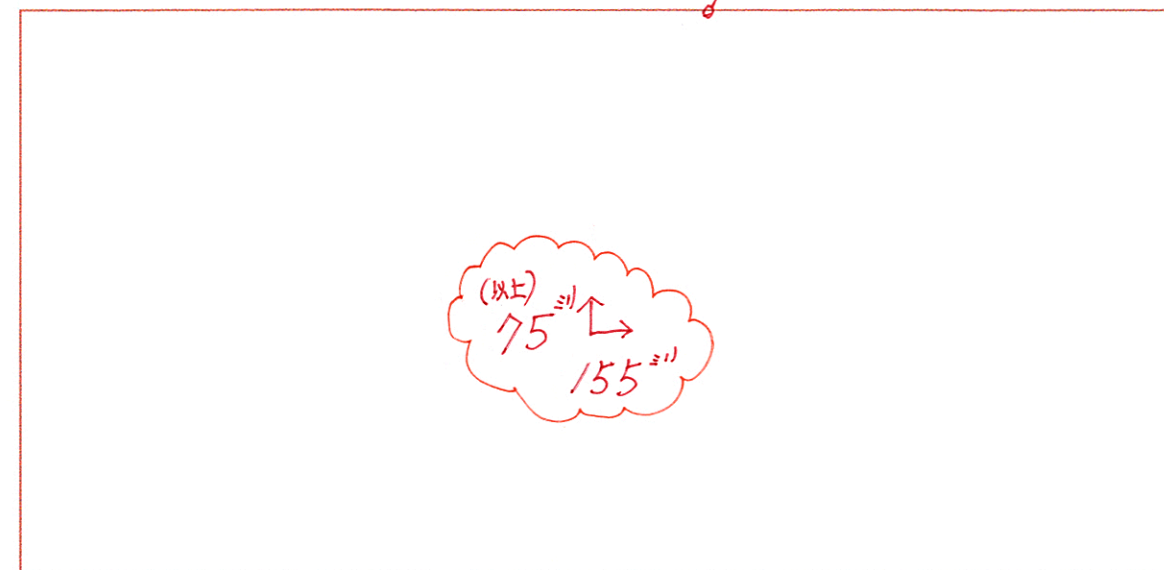
循環作動薬を用いた血行動態の最適化

現行のガイドラインに基づく循環作動薬の使用に関する段階的アプローチを図2に示す。心原性ショックの病型、特に低血圧と臓器低灌流の有無により、第一選択薬は異なる。

低血圧時は昇圧が優先され、MAP は臓器灌流、拡張期血圧は冠動脈灌流の指標となる。特に虚血性心疾患では拡張期血圧の維持

カテコールアミン治療の是非：強心薬 vs. 昇圧薬 最適解は？

図2 循環作動薬使用のフローチャート
→：未達成



が重要となる。
26 血圧管理目標として MAP ≥ 65mmHg は広く用いられているが、主に非心原性ショックのデータに基づいており、心原性ショックにおけるエビデンスは限られている。単施設の観察研究 ³¹⁾ では、ICU 入室後 24 時間の平均 MAP が 65mmHg 未満の患者は予後不良と報告されており、また急性非代償性心不全患者では MAP 70mmHg 以上が良好な予後と相関していた。DOREMI 試験のサブ解析 ³²⁾ では、MAP 70mmHg 未満群で院内死亡を含む複合アウトカムリスクが高かった。したがって、MAP 65mmHg を初期目標とし、急性非代償性心不全では 70mmHg 以上を目指すことも一案となる。

昇圧薬の第一選択はノルアドレナリンだが、アシデミアによるカテコールアミン反応性低下時にはバソプレシンをセカンドラインとして考慮する ³³⁾。ただし、MAP や中心静脈圧 (CVP)、混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) といった大循環の指標が改善しても、微小循環障害が持続する可能性があるため注意を要する。心筋梗塞に伴う心原性ショック患者を対象とした研究では、循環作動薬により MAP ≥ 70mmHg、心係数 ≥ 2.5L/min、SvO₂ ≥ 70% を達成しても 50% が死亡し、微小循環

障害を示す群 (指標に sublingual perfused capillary density を使用) にその傾向が強かった。これは、MAP の目標値達成が必ずしも十分な組織灌流を意味しないことを示している。

組織低灌流には国際的な定義はなく、四肢冷感、蒼白、網状皮斑、意識障害、乏尿といった臨床所見に加え、肝腎機能障害や乳酸値の上昇など生化学所見から総合的に判断する必要がある。肺動脈カテーテルによる侵襲的評価は心原性ショック患者の生存率改善に寄与する可能性があり、積極的な使用が推奨される ^{34, 35)}。

昇圧薬による血管収縮も微小循環を悪化させる可能性があるため、MAP 達成後も低灌流の兆候が残る場合はドパミンやミルリノンの使用を検討する。循環作動薬投与後も MAP ≥ 65mmHg が得られず、臓器低灌流が持続する場合には、一時的補助循環装置 temporary mechanical circulatory support (tMCS) の導入を考慮すべきである。

tMCS 導入のタイミング

tMCS 導入前に循環作動薬をどの程度まで増量できるかに関する明確なエビデンスはない。

MAP が保たれていても低灌流の兆候が明らかでないことを理由に薬物で対応可能と誤認し、状態を悪化させる事態は避けるべきである。ここでは、tMCS 導入の早期判断に有用な指標として、乳酸値と vasoactive-inotropic score (VIS) を紹介する。

乳酸値

乳酸値は微小循環障害の代替指標として頻用され、各種ショックの予後予測マーカーとして有効性が確立している。特に単一時点の値よりも乳酸クリアランスが予後との関連で有用とされる。IABP-SHOCK II 試験のサブ解析で³⁶⁾は、入院時から8時間後の乳酸クリアランスが3.45%/hr 以下の場合、30日死亡率の独立した予測因子であった。また、DOREMI 試験³⁷⁾では割付けから8時間後と24時間後の完全乳酸クリアランス（正常値への回復）が最も強力な生存予測因子であり、それぞれ OR 2.46 (95%CI 1.09～5.55, $p=0.03$) および OR 5.44 (95%CI 2.14～13.8, $p<0.01$) であった。循環作動薬開始後、乳酸値が減少傾向にあってもクリアランスが不十分な場合は、tMCS 導入を検討する余地がある。

VIS

VIS は施設や担当医によってばらつきの大きい循環作動薬の使用量を客観的に評価するために作成されたスコアリングシステムで、主に小児・成人の心臓手術や敗血症の周術期管理に用いられてきた (式①)。

$$\text{VIS} = \text{ドパミン} (\mu\text{g/kg/min}) + \text{ドブタミン} (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{ノルアドレナリン} (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{アドレナリン} (\mu\text{g/kg/min}) + 10000 \times \text{バソプレシン} (\text{U/kg/min}) + 10 \times \text{ミルリノン} (\mu\text{g/kg/min}) \quad (\text{式①})$$

心原性ショック患者においては VIS の有用性が報告されており³⁸⁾、院内死亡の独立

した予測因子で、VIS と院内死亡率が関連することも報告されている (例 VIS 30～90: 40.2%, VIS > 90: 67.3%)³⁹⁾。また複数の研究では、VIS は VA ECMO(veno arterial extracorporeal membrane oxygenation) 導入の至適タイミングの判断にも有効とされている。Hyun ら⁴⁰⁾は VA ECMO 導入となった心原性ショック患者 160 例を対象とした解析で、ECMO 導入前の VIS をもとに高 VIS (≥ 32) 群と低 VIS (< 32) 群で比較し、高 VIS 群は有意に院内死亡率が高く ($p=0.002$)、ECMO 離脱率が低かった ($p=0.004$) ことから、VIS が 32 に到達する前の ECMO 導入を推奨している。非代償性急性心不全に伴う心原性ショック患者を対象とした Altshock-2 試験の後向き解析⁴¹⁾では、VIS は SCAI ステージと関連することが報告されており (SCAI ステージ: VIS 中央値 B: 19, C: 14, D: 24, E: 40)、実践的な管理アルゴリズムとして VIS が 20 を上回ったタイミングで tMCS のエスカレーションを提案する論文もある⁴²⁾。VIS には、血管作動薬の補正係数は便宜的に設定されたもので力価に基づいているわけではないこと、特定の血管作動薬のみを対象とし非カテコールアミン系昇圧薬などは含まれていないこと、そもそも補助循環デバイスを考慮していないなどの pitfall はあるが、今後、異なる施設間での治療を標準化し、サポートのエスカレーションが必要な患者を特定するのに役立つ効果が期待される。

おわりに

心原性ショック治療において、左室の徐負荷と循環動態の改善を同時にはかるデバイスである経皮的マイクロ軸流ポンプカテーテル (IMPELLA*) が目覚ましい発展を遂げているなか、心負荷を代償に血行動態を維持する循環作動薬の立場は揺らいでいる。ショック

治療では血圧よりも臓器灌流が重視される傾向が高まり、今後は国際的な低灌流の診断基準の確立とエビデンスの蓄積が進むことで、ショック治療のアルゴリズムがさらに発展していくと思われる。循環作動薬の投与対象となるのは、薬物投与のベネフィットがリスクを上回り、かつ tMCS のリスクがベネフィットを上回ると判断されるショック患者であり、今後はそのような患者像がより明確になっていくことが期待される。心原性ショック治療は依然としてエビデンスの不足が課題であり、多くのマネジメントが担当医の裁量に委ねられる。くれぐれも避けなければならないのは、循環作動薬を用いた血行動態維持に固執し、tMCS の導入や高次医療機関への移送が遅れ、患者予後を悪化させることである。

文献・参考文献

1. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of shock in contemporary cardiac intensive care units. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12: e005618. PMID: 30879324
2. Zarychanski R, Ariano RE, Paunovic B, et al. Historical perspectives in critical care medicine: blood transfusion, intravenous fluids, inotropes/vasopressors, and antibiotics. *Crit Care Clin* 2009; 25: 201-20, x. PMID: 19268803
3. Allwood MJ, Cobbald AF, Ginsburg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropyl noradrenaline and dopamine. *Br Med Bull* 1963; 19: 132-6. PMID: 14012200
4. Duff RS. Effect of adrenaline and noradrenaline on blood vessels of the hand before and after sympathectomy. *J Physiol* 1955; 129: 53-64. PMID: 13252584
5. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88: 1009-86. PMID: 18626066
6. Sonnenblick EH, Braunwald E, Williams JF Jr, et al. Effects of exercise on myocardial force-velocity relations in intact unanesthetized man: relative roles of changes in heart rate, sympathetic activity, and ventricular dimensions. *J Clin Invest* 1965; 44: 2051-62. PMID: 5851960
7. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1047-56. PMID: 18765387
8. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 173-82. PMID: 29976291
9. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018; 44: 847-56. PMID: 29858926
10. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care* 2016; 20: 208. PMID: 27374027
11. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89. PMID: 20200382
12. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 173-82. PMID: 29976291
13. Lu X, Wang X, Gao Y, et al. Norepinephrine use in cardiogenic shock patients is associated with increased 30 day mortality. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1875-83. PMID: 35289504
14. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care* 2016; 20: 208. PMID: 27374027
15. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 332-41. PMID: 28990358
16. 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版). 2019. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf > Accessed May 12, 2025.
17. Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, et al. Invasive management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e815-29. PMID: 33657830
18. Francis GS, Bartos JA, Adaya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2069-78. PMID: 24530672
19. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2021; 385: 516-25. PMID: 34347952
20. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 332-41. PMID: 28990358
21. Di Santo P, Mathew R, Jung RG, et al. Impact of baseline beta-blocker use on inotrope response and clinical outcomes in cardiogenic shock: a subgroup analysis of the DOREMI trial. *Crit Care* 2021; 25: 289. PMID: 34376218
22. Jolly S, Newton G, Horlick E, et al. Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1617-20. PMID: 16360345
23. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e232-68. PMID: 28923988
24. Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, et al. Invasive management of acute myocardial infar-

40
2
1
1

- tion complicated by cardiogenic shock : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021 ; 143 : e815-29. PMID : 33657830
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022 ; 145 : e895-1032. PMID : 35363499
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 ; 42 : 3599-726. PMID : 34447992
27. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023 ; 44 : 3720-826. PMID : 37622654
28. 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018. < <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000202651.pdf> > Accessed May 12, 2025.
29. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock : this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019 ; 94 : 29-37. PMID : 31104355
30. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update : A Review and Incorporation of Validation Studies : This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol* 2022 ; 79 : 933-46. PMID : 35115207
31. Burstein B, Tabi M, Barsness GW, et al. Association between mean arterial pressure during the first 24 hours and hospital mortality in patients with cardiogenic shock. *Crit Care* 2020 ; 24 : 513. PMID : 32819421
32. Parlow S, Di Santo P, Mathew R, et al. The association between mean arterial pressure and outcome in patients with cardiogenic shock : insights from the DOREMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021 ; 10 : 712-20. PMID : 34382063
33. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states : from bench to bedside. *Crit Care* 2015 ; 19 : 175. PMID : 25887061
34. Siddiqi HK, Rali AS, Stevenson LW. Accepting the pulmonary artery catheter for cardiogenic shock : escape past equipoise? *JACC Heart Fail* 2023 ; 11 : 915-7. PMID : 37410013
35. Kadosh BS, Berg DD, Bohula EA, et al. Pulmonary artery catheter use and mortality in the cardiac intensive care unit. *JACC Heart Fail* 2023 ; 11 : 903-14. PMID : 37318422
36. Fuernau G, Desch S, de Waha-Thiele S, et al. Arterial lactate in cardiogenic shock : prognostic value of clearance versus single values. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 ; 13 : 2208-16. PMID : 33032708
37. Marbach JA, Di Santo P, Kapur NK, et al. Lactate clearance as a surrogate for mortality in cardiogenic shock : insights from the DOREMI trial. *J Am Heart Assoc* 2022 ; 11 : e023322. PMID : 35261289
38. Belletti A, Leroise CC, Zangrillo A, et al. Vasoactive-inotropic score : evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021 ; 35 : 3067-77. PMID : 33069558
39. Álvarez-Avello JM, Hernández-Pérez FJ, Herro-Cano Á, et al. Usefulness of severity scales for cardiogenic shock in-hospital mortality. Proposal for a new prognostic model. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)* 2022 ; 69 : 79-87. PMID : 35177367
40. Hyun J, Kim AR, Lee SE, et al. Vasoactive-inotropic score as a determinant of timely initiation of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *Circ J* 2022 ; 86 : 687-94. PMID : 34759121
41. Morici N, Frea S, Bertaina M, et al. SCAI stage reclassification at 24h predicts outcome of cardiogenic shock : insights from the Altshock-2 registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2023 ; 101 : 22-32. PMID : 36378673
42. Bertoldi LF, Montisci A, Westermann D, et al. From medical therapy to mechanical support : strategies for device selection and implantation techniques. *Eur Heart J Suppl* 2023 ; 25 (Suppl 1) : 111-8. PMID : 38093767
- 利益相反 (COI) : ○○ ~ 13a 17a / 明報 (w3)