

# 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

## それはSHOCK試験から始まった 心原性ショック管理の歴史的変遷

香坂 俊 KOHSAKA, Shun  
慶應義塾大学病院 循環器内科

はじめに

心原性ショック cardiogenic shock (CS) は、典型的には急性心筋梗塞 acute myocardial infarction (AMI) に合併し、極めて予後は不良とされる（院内死亡率 40 ~ 50%）。CS の病像は、従来は「心拍出量の顕著な低下によって臓器への血液灌流が不足する状態」と理解されていたが、実際には多彩であり、正常血圧型 CS や混合型 CS といったサブタイプも近年提唱されている。そのため現在に至るまで「これが決定打」といえる治療法は確立されていない。

そうしたなかで、数少ない例外といえるのが、早期再灌流療法的重要性をはじめて示した無作為化比較試験（RCT）、SHOCK 試験<sup>1</sup>である（発表は 1999 年）。この試験と関連するレジストリは、以後の CS 症例における定義や病型の整理に大きく貢献してきた。さらに、この SHOCK 試験を皮切りにして、いくつかの RCT から有益な所見が得られている。

本稿では、SHOCK 試験およびその後に蓄積された RCT からの知見を概観し、本特集全体の方向性を示す。

キーワード SHOCK 試験  
CULPRIT-SHOCK 試験  
DanGer Shock 試験概略  
早期血行再建

### 心原性ショック (CS) の定義

CS に関するエビデンスを構築するうえで、その多彩な病態をどのように一本化するかという大きな課題であった。冒頭に述べた SHOCK 試験では、CS を

臓器障害など全身性低灌流の所見がみられ  
30 分以上の間  
収縮期血圧 90 mmHg 未満 あるいは  
血圧維持のために血管作動薬や  
機械的循環補助が必要な状態

と規定したが、現在に至るまでこの定義は広く用いられている。しかし、冒頭部分の「臓器障害など全身性低灌流の所見」については、冷え切った肌 cool clammy skin やチアノーゼなどが用いられてきたが、ここには医師の技量による個人差や施設間隔差がみられ、課

題とされてきた。

そのため、こうした臨床的な定義に加えて、2010 年前後からはより客観的にとらえるため、**乳酸値の上昇**が盛り込まれるようになってきた。そのカットオフに関しては、さまざまな提案がなされているが、敗血症および敗血症性ショックの国際コンセンサス第 3 版<sup>2)</sup>で規定された値（2mmol/L）が当初は用いられていたが（例：IABP-SHOCK 試験<sup>3)</sup>）、より最近の RCT では、特異性を高めるため、やや高めの値も採用されている（2.5 ~ 3.0mmol/L）。判断に迷うケースや重症度の検討を行うためには、経時的な評価や、右心カテーテルによる血行動態の評価が推奨される（図 1）。

### 冠血行再建 revascularization

SHOCK 試験が確立したのは、AMI 責任病変に対する早期再灌流である<sup>\*1</sup>。その後の

\*1  
先の定義のもと合計 302 例を無作為化し、発症後 12 時間以内に緊急血行再建を行った「早期血行再建」が、そのまゝ CCU や ICU で様子を見た保存的治療群に比べ、長期生存率が有意に改善。



注甲

■ 図1 心原性ショックにおける重要な初期評価指標 (所見) と右心カテーテルの指標

心疾患を有した患者におけるバイタルサイン、身体所見、血液検査による評価  
 血圧 SBp < 90mm Hg および/または MAP < 65mm Hg  
 身体所見 冷感、冷汗、皮膚蒼白、チアノーゼ、乏尿  
 血液検査 血中乳酸値 > 2mmol/L (18mg/dL)  
 ↓  
 右心カテーテルによる左心不全を主体とするCSの確定  
 心係数 (CI) < 2.2L/min/m<sup>2</sup>  
 肺動脈楔入圧 (PCWP) > 18mm Hg  
 (または上記を示唆する身体的所見)

図中ネム  
 ・基本 1/a ロダンM  
 ・太くするネム  
 1/a ロダンB

\*2  
 欧州診療ガイドラインでのエビデンスレベルB、米国診療ガイドラインでB-R。

\*3  
 ステン트가まだなく、PCI (経皮的冠動脈インターベンション) はこのように呼称されていた。

\*4  
 1999年のPTCA実施に対する温度感というは現在のVA-ECMO導入に近いものがあつたように思える。そのVA-ECMOの導入に対しては最近 (2023年) ECLS SHOCK試験の結果が発表されているが、結果的にその導入時の合併症の高さ故、VA-ECMOはCS症例に対して十分に有効性を示せなかった。

サブ解析でも、年齢や性別、そして糖尿病などの背景疾患の有無にかかわらず早期再灌流が有効であることが示され、各国の診療ガイドラインにおける Class I 推奨を裏づける根拠となっている\*2。

これに関して「CSを合併しているからといってAMIに対する早期再灌流を躊躇う必要はない」は、半ば当たり前のメッセージではないかという見解をもつ読者もいるかもしれない。しかしながら、1999年当時はリスクの高いCS症例に対し、合併症の発生率が依然として高かったPTCA (経皮的冠動脈形成)\*3をどの段階で実施するかは、非常に重要な命題であつた\*4。

なお、筆者の体感では、欧米の伝統的なアプローチとしては重症例の全身状態をいったん安定化させたうえで処置を行う傾向が強いのにに対し、日本では冠動脈疾患が疑われる症例 (特に循環器系の重症例) であれば、循環器内科医の判断を優先してカテーテル室で早期に対応する方針をとることが多いように思われる。ただ、CSの管理に関しては、どちらのアプローチも一長一短であり、このことはCULPRIT SHOCK試験<sup>4)</sup>の結果からも明らかとなった。

CULPRIT SHOCK試験はSHOCK試験に続いて、CS管理に関して「有効」とされる治療戦略を示したRCTであるが、SHOCK試験後、実に18年の年月が必要であつた。かつ、CULPRIT SHOCK試験で「有効」とされた治療戦略は、SHOCK試験と異なり、より消極的な手法であつた。

図版は、0.12シキイ・色バダグ囲む

0.12シキイ・スミバタ (以下同)

13a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)

32

#### 【CULPRIT-SHOCK 試験概略】

1. CSを合併するAMIにおいては、多枝病変が約75%の症例で認められ、死亡率上昇に関連することが知られている。
2. CULPRIT-SHOCK試験では、急性期に責任病変のみをターゲットとし、残余病変は段階的に治療する方針が、初回治療時に複数血管へ介入する戦略よりも30日全死亡率および腎代替療法の必要性を低下させることが示された。
3. 相対リスク (RR) は0.83 [95%信頼区間 (CI) 0.71 ~ 0.96] とされ、全数を一括治療するよりもステージドPCIのほうが安全かつ有効であると結論された。

この2つの試験をふまえ、現在CS合併AMIに対する血行再建の治療戦略としては、サツとカテ室に入り (12時間以内)、責任病変のみを再建し、すみやかにCCUやICUに戻り全身管理に注力するという方針が推奨されている。

#### 実臨床における早期血行再建の普及と課題

SHOCK試験の発表以降、CS合併AMIに対する血行再建率は世界的に向上している。それでもなお、3割以上が何らかの理由で再灌流治療を逃している現状が、レジストリデータ等から示唆されている。特に院外でショックに陥った患者の搬送遅延、症状出現から再灌流までの時間的ロス、心停止後の意識障害や合併症などが治療の妨げになりやすいことが知られている。このことは結果として、生存率のばらつきや死亡リスクの上昇が問題となるため、地域連携を通じた早期の決断と施設間の搬送体制整備が、よりいっそう重要であることが各国の診療ガイドラインでも強調されている。

多くの国や地域では、大都市圏とそれ以外の区域にリソースに偏在があるため、ネットワークを整備して治療フローを統一すると、より迅速かつ適切な治療が可能となる。いくつかの地域ではこの試みが進められており、重症患者が早期に適切な施設へ搬送され、血行動態や合併症に応じた最適な治療を受けられる体制が予後を改善し得ることが示されつつある\*5。ショックネットワークは今後さらに発展が期待される取り組みである。

#### 薬物療法

血行再建に関する治療戦略が、多くの時間を要したにせよ、おおむね一本化されているのに対して、CSに対する薬物療法の選択に関しては、一貫した推奨はなされていない。現場では、血圧維持のための血管作動薬 (カテコールアミン系など) と心収縮力を増大させる陽性変力作用薬 (inotrope) の選択と管理が非常に重要であり、限定的なエビデンスとしては、SOAP II試験<sup>5)</sup> がしばしば用いられる。SOAP II試験はCSのみならずさまざまなショック症例を対象として行われたドパミンとノルアドレナリンのRCTであるが、全体のショック集団で頻脈性不整脈がノルアドレナリンのほうが少なく、CSサブグループでは28日死亡率が有意に低いという結果を示した。

また、OPTIMA-CC試験 (57例)<sup>6)</sup> では、AMI関連のCS患者におけるアドレナリンとノルアドレナリンが比較され、アドレナリン群で反応性の乏しいショック状態 refractory shock が有意に多いことを理由に早期中止となった (37% vs. 7%,  $p = 0.008$ )。これはアドレナリンによる過度なカテコールアミン刺激が、かえって心筋障害を助長した可能性が指摘されている。

ドブタミンについては長期的な心室リモデリングへの悪影響や高い酸素需要、頻脈性不

整脈のリスクが問題となっている。ミリルノンに関しては、DOREMI試験<sup>7)</sup> でドブタミンとの比較検討がなされたが、ドブタミンに対して主要複合エンドポイント (院内死亡や心停止再開など) に優位性は認められなかった。

上記の知見から、血管作動薬と変力薬の使い分けはいまだにエビデンスの蓄積が十分ではなく、臨床判断に委ねられている部分が多いといえる。

#### 機械的循環補助 (MCS)

CSの管理に関して有効な結果を示した決定的なRCTは3つ存在するとされている。冒頭で取り上げたSHOCK試験、そして章半ばで取り上げたCULPRIT SHOCK試験、そして最後が2024年に発表されたDanGer SHOCK試験<sup>8)</sup> である。

この試験は機械的循環補助 mechanical circulatory support (MCS) を扱っているが、実はこのMCSに関してCSは2024年まで、予後改善という観点からは、ほぼ全敗してきた\*6。DanGer SHOCK試験はImpella<sup>®</sup> (アール12a 274/00朝 W3) と呼ばれる経カテーテル的に挿入できる小型ポンプデバイスの使用を検証したが、その結果は以下のとおりであった。

#### 【DanGer Shock 試験概略】

1. ST上昇型心筋梗塞 (STEMI) に起因するCSを対象とし、Impella CPを使用した群が標準治療群に比べ180日死亡率が有意に低かった [45.8% vs. 58.5%, ハザード比 0.74 (95% CI 0.55 ~ 0.99)] と報告されている。
2. 一方で、出血 [RR 2.06 (1.15 ~ 3.66)] や虚血性合併症 [RR 5.15 (1.11 ~ 23.84)] などデバイス関連合併症も増加した。
3. さらに腎代替療法の使用率がImpella群で高かった点 [RR 1.98 (1.27 ~

それはSHOCK試験から始まった

1/a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)

32

0.12シキイ・スミバタ (以下同)

13a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)

32

0.12シキイ・スミバタ (以下同)

13a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)

32

0.12シキイ・スミバタ (以下同)

13a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)

32

0.12シキイ・スミバタ (以下同)

13a ロダンB (以下同)

2.25シキイ

3a ロダンM

22.5H (以下同)



3.09)〕や30日以降に生存曲線が乖離していく理由など、解釈すべき課題も多く提示されている。

本結果がMCS導入戦略全体をどう変革するかは、なお議論の余地があり、長期的視点での追跡調査や適切な患者選択に基づく研究が求められる。これらの知見をふまえつつ、今後はいかにリスクとベネフィットをバランス良く評価するかが、CSマネジメントの大きな鍵となるであろう。

### 長期予後とQOL

CSは急性期の死亡率は依然として高いが、回復し、無事に退院した患者でも長期的な再入院や死亡リスク、身体的・精神的後遺症が顕著であることがわかっている。特にAMI関連CSの生存者では、不安障害を含む精神疾患が1000人・年当たり110人発生していたという報告もあり、このような患者に対するメンタルヘルスケアの必要性が強調されている。診療ガイドラインや研究では、退院後の専門クリニックによる集学的フォローアップを推奨する動きが始まっているが、現時点では系統的なエビデンスが十分とはいええず、今後さらに大規模な検討が求められる。

いずれにせよ、継続的な薬物調整や生活指導、合併症モニタリングを行い、心身両面のケアを包括的に実施することが生存率向上と生活の質(QOL)改善の鍵となる。

### おわりに

CSは、いまだに高い死亡率と重篤な予後に伴うが、この20年にわたる臨床研究と技術の進歩により、次第にマネジメント体系が整備されてきた。本稿で取り上げた取り組みによって、過去に比べれば一定の生存率向上が

示唆されつつあるが、依然として根本的な課題は山積している。特に、重症例がどの時点でMCSを導入すべきか、どのような条件下で血管作動薬を選択するか、複数血管病変や合併症を抱える患者への最適介入方法は何か、といった問題は未解決であり、その答えを探るためのさらなる研究が待たれる。

今後は、個別化医療に対応した新しいバイオマーカーやデバイスの開発、そして人工知能を含む大規模データ解析の応用が、CSの病態解明と治療予測モデルの飛躍的進歩を促すであろう。最終的には、こうした基礎的・臨床的研究を連動させることで、心原性ショック患者の救命率およびその後の生活の質のさらなる向上が期待できるとされている。

文献 1. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999 ; 341 : 625-34.

PMID : 10460813

2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016 ; 315 : 801-10. PMID : 26903338

3. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012 ; 367 : 1287-96. PMID : 22920912

4. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2017 ; 377 : 2419-32. PMID : 29083953

5. 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

6. 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

7. 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

8. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2024 ; 390 : 1382-93. PMID : 38587239