

1

強心薬：ドパミン，ドブタミン， PDEⅢ阻害薬の使用の是非について

▶Positive list

- ☑心臓手術後低心拍出量症候群の発生率は減少傾向であるものの、発生患者における死亡率は依然高く、適切な介入が望まれる。
- ☑心臓手術後低心拍出量症候群の危険因子としては、65歳以上、女性、糖尿病の合併、左室機能低下（EF<50%）、人工心肺の使用、緊急手術、再手術、心不全の既往などが挙げられている。
- ☑低心拍出量状態に対するカテコラミンとして、 β 刺激薬、PDEⅢ阻害薬、および本邦では保険適用がないカルシウム感受性増強薬が挙げられる。
- ☑Grecoらは、低心拍出量状態に対する強心薬の選択が予後に与える影響に関し検討を行い、カルシウム感受性増強薬の使用は、EF<50%の低心機能患者を対象とした12 RCT（1,867患者）において、死亡率軽減効果が存在する可能性を示した。

▶Negative list

- ☑本邦ではカルシウム感受性増強薬の使用はできない。
- ☑Grecoらの解析を研究の質が高い研究に限った場合には、カルシウム感受性増強薬使用の有効性は有意ではなかった。そのほかの薬剤にも明確な有効性は認められなかった。
- ☑現在のところ、エビデンス上において、強心薬としての最適な選択肢は不明である。

心臓手術後低心拍出量症候群

現在、心臓手術後の平均周術期死亡率は1%から2%であり、心臓手術の複雑性が増しているにもかかわらず、心臓手術後関連死亡率は大幅に低下している^{1,2)}。

しかし、主要な心血管合併症の発生率は依然として高いままである。心臓手術後合併症の中でも低心拍出量症候群 (low cardiac output syndrome: LCOS) が最も一般的であり、かつ最も深刻な合併症である。LCOS の発生は、合併症発生率、短期および長期死亡率、さらにコストの増大に有意に関連することが知られている^{3,4)}。

LCOS は、心臓ポンプ機能の低下を特徴とし、酸素供給量の減少とそれに続く組織低酸素症を引き起こす。LCOS の最も一般的な定義には、心係数 (cardiac index: CI) $< 2.2 \text{ L/min/m}^2$ 、収縮期血圧 $< 90 \text{ mmHg}$ 、および組織灌流の低下の所見 (四肢のチアノーゼ、意識障害、乏尿、乳酸値の上昇) などが存在することが挙げられる。LCOS を生じた患者の死亡率は20%と高く、急性腎傷害、神経学的合併症、呼吸器系合併症などの合併症発生率増加と関連する⁵⁾。

LCOS の独立したリスク要因として、65歳以上、女性、糖尿病の合併、左室機能低下 (ejection fraction: EF $< 50\%$)、人工心肺の使用、緊急手術、再手術、心不全の既往などが挙げられる。

LCOS を改善するには、強心薬の投与あるいは大動脈内バルーンポンピング (intra aortic balloon pumping: IABP) の使用など、薬物的・機械的サポートが必要である。本稿では、使用可能な強心薬のうち、ドパミン、ドブタミン、PDEIII (リン酸ホスホジエステラーゼIII) 阻害薬に関して概説する。表1に各薬剤の特徴を示した⁶⁾。

ドパミン

ドパミンは用量依存的にドパミン作用、 β 刺激作用、 α 刺激作用を示すことが知られている。ドパミン受容体の感度や分布およびドパミン代謝の個体差が大きいため、体重あたりの投与量調整を行っても予想と異なる作用が生じる可能性がある^{7,8)}。

ドパミンの副作用には洞性頻脈がある。この陽性変力作用は投与初期に

表 1 各薬剤の特徴

薬剤・投与量	作用する受容体				循環動態に与える影響					
	α_1	β_1	β_2	ドパミン	心拍数	動脈圧	肺動脈圧	体血管抵抗	肺血管抵抗	心拍出量
ドパミン					↑	↑	↑	↑	↑	↑
<3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	-	+	-	++						
3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	++	-	++						
>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	++	++	-	++						
ドブタミン	-	++	++	-	↑	↑	→↓	→↓	→↓	↑
ミルリノン	-	-	-	-	→↑	→↓	↓	↓	↓	↑
オルプリノン	-	-	-	-	→↑	→↓	↓	↓	↓	↑

各薬剤の α 受容体, β 受容体, ドパミン受容体への作用, および循環動態への作用の概略を示す. (Overgaard CB, et al. Circulation. 2008; 118: 1047-56⁶⁾ より改変)

心拍出量を増加させるが, 虚血性心疾患において病態を増悪させ, 冬眠心筋 (hibernating myocardium) 状態を誘発し得る⁷⁾. そのほかに懸念されるドパミンの作用は, 換気応答や動脈血圧への反応に必須の働きを担う頸動脈化学受容体の阻害である. ドパミン投与は, 換気抑制, 酸素化悪化, 無呼吸時間の延長, 換気血流ミスマッチの増悪が報告されている⁹⁾.

集中治療患者において, ドパミンは腎不全を予防しないことが示されているが¹⁰⁾, 心臓手術患者では, 腎機能悪化の可能性も示唆されている¹¹⁾.

ドブタミン

ドブタミンの主な作用は, β 刺激作用によって生じるとされており, α 刺激作用による効果は弱い. ドブタミンは, 心室収縮力を高め, 血管抵抗をわずかに下げる¹²⁾. この作用により, ドブタミンは, 心筋酸素消費量を増加させるにもかかわらず, 酸素供給量の増加と冠動脈の拡張により, 心筋酸素需給バランスを悪化させないことが示唆されている¹³⁾.

PDEIII阻害薬

ミルリノン, オルプリノンなど PDEIII阻害薬は, PDEIIIを阻害することで, 細胞内の cyclic AMP を増加させ, 陽性変力作用, 全身および肺の血管拡張作用を生じさせる. ミルリノン投与は, その血管拡張作用により,

心臓手術後の血管拡張性ショック（vasoplegic shock）発生に有意に関連し、ノルアドレナリンなどの血管収縮薬の投与を要する可能性がある。また、ミルリノン投与により心房細動発生率が増加することは報告されている¹⁴⁾。

心臓手術患者に対するミルリノン投与の効果を検討した過去のメタアナリシスでは、死亡率増加効果が示唆されていた^{15,16)}。しかし、近年のメタ解析では、ミルリノンの死亡率に与える影響はその投与時期と対照薬によって異なり、対照薬がプラセボで、ミルリノンを人工心肺離脱後に投与開始した無作為化比較試験（RCT）では死亡率が低下傾向（オッズ比：0.19）であった¹⁷⁾。

周術期におけるカテコラミンの選択：近年の network meta 解析

低心拍出量状態に対するカテコラミンとして評価されている薬剤として、 β 刺激薬、PDEⅢ阻害薬、および本邦では保険適用がないカルシウム感受性増強薬が挙げられる。Greco らは、これらの強心薬の選択が予後に与える影響に関し検討を行っている¹⁸⁾。カルシウム感受性増強薬の使用は、EF<50%の低心機能患者を対象とした 12 RCT（1,867 患者）におい

コラム 麻酔科医の腕の見せ所

心臓手術後の低心拍出量症候群（LCOS）に対して、どのような薬剤を選択し如何に使用するかは、患者予後改善の観点から極めて重要である。また、その使用に伴う、洞性頻脈、不整脈、血管拡張に伴う低血圧などの副作用も鑑みれば、その使用法は麻酔科医の腕の見せ所とも言える。本稿で示されたように、いずれの薬剤が有利というエビデンスはいまだ存在しない。したがって、患者病態と薬剤の薬理作用を鑑みた適切な使用が望まれる。

筆者の留学先の ICU では、心臓術後患者の LCOS に対して PDEⅢ阻害薬が頻繁に使用されていた。頻脈になりにくいことがその理由であった。彼らはノルアドレナリンを併用することで、cyclic AMP 増加に伴う血管拡張作用をコントロールし、血圧維持を上手に行っていた。

て、死亡率軽減効果が存在する可能性 ($p < 0.001$) があったが、質が高い研究に限った場合にはその有効性は有意ではなかった。そのほかの薬剤にも明確な有効性は認められなかった。

現在のところ、強心薬としての最適な選択肢は不明であり、本邦ではその薬理作用を鑑みて薬剤を選択して使用することになる。

コラム 所変われば品変わる

留学前はドパミンを使用していたが、留学先で学んだ方法を気に入って PDEⅢ阻害薬をノルアドレナリンと併用してしばらく使用していた。所変われば品変わるもので、現在の施設では皆ドブタミンを使用しており、いつの間にか自身もドブタミンを使用するようになった。いずれの方法もその薬剤の特徴を捉え、使用に慣れていくことで、うまく使用できるものかもしれない。

ドパミンは、その薬理作用が投与量や代謝速度によって変わる可能性があるため、筆者は、現在の実臨床では使用していない。

参考文献

- 1) Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Randomized trial of fish oil infusion to prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: data from an implantable continuous cardiac monitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28: 1278-84.
- 2) Chen JC, Kaul P, Levy JH, et al. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1296-301.
- 3) Maganti MD, Rao V, Borger MA, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 2005; 112: 1448-52.
- 4) Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 790-6.
- 5) Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1678-84.