

表 題 日本国内の集中治療室 24 時間以内のドパミンの使用状況と、
入室 24 時間以内のドパミン使用が患者アウトカムに与える影響

論文の区分 論文博士

著 者 名 鈴木 侘奈

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部

2022 年 8 月 10 日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学 専攻 外科系 総合医学 麻酔科
教授 讃井 将満

目次

【はじめに】	2
【方法】	4
データベース	4
対象	4
結果	5
変数	5
統計解析	7
【結果】	10
ドパミンの使用パターン	10
患者特徴	12
転帰との関連	16
【考察】	24
【結論】	31
【参考文献】	32

【はじめに】

Goldberg らが、末期うっ血性心不全患者にドパミンを投与すると心拍出量とナトリウム利尿が増加することを報告して以来(1)，ドパミンは心原性、血管分布異常性問わずショック患者の治療に長く用いられてきた。ドパミンは低用量で使用した場合、血管拡張作用により急性腎不全を発症するリスクのある患者に有効であると考えられていた。しかし、その後の研究により、腎保護の観点からは 2000 年までに、血管収縮薬として観点からは 2012 年までに、ドパミンが患者アウトカムを改善する可能性は否定された(7-10)。現在では、ドパミンはノルアドレナリンと比較して頻脈性不整脈のリスク増大及び死亡リスク増大に関連するという知見に基づき、有益性よりも有害性が高く、少なくとも敗血症性ショック患者には推奨されないことが一般に受け入れられている(2, 4, 9, 11-13)。ショック患者においてドパミンの血管収縮薬としての有益性が否定された 2010 年の SOAP II 試験とその後のメタアナリシスを受けて、2012 年の Surviving Sepsis Campaign Guidelines ではノルアドレナリンは選択薬として推奨され続ける一方、ドパミンはガイドライン本文では「高度に選択された患者(例えば、頻脈性のリスクの低い患者)にのみ、ノルアドレナリンの代替薬として」(grade 2C)(14)、要旨では「高度に選択された状況以外では推奨しない(2C)」(傍点部筆者)との厳しい書き方となっており、ノルアドレナリンと共に中心的な第一血管収縮薬として名を連ねていた 2008 年版のガイドラインに比べると、大きく推奨度を落とす結果となった。最新の 2021 年版ガイドラインでは第一選択はノルアドレナリン一択であり、ドパミンはアドレナリンと共に「ノルアドレナリンが使

用できない環境において」のみ「使用も可」とやむを得ない状況での使用に理解を示す一方、「ノルアドレナリンの Availability を改善する努力を推奨する」とのただしつきであり、ノルアドレナリンが入手可能な地域では実質的に推奨から外れることとなった。腎保護目的の使用については、2012年と2016年のSSCGガイドラインでは、「腎保護に低用量ドパミンを使用しないことを推奨する」と明記されており、2020年版に至っては言及すらされていない。

近年発表された、2019年に82カ国で行われた欧州集中治療医学会(The European Society of Intensive Care Medicine)の会員839人に対するオンライン調査結果を報告した論文では、敗血症性ショック患者の治療の第一選択肢としてドパミンを選択した調査回答者は、わずか2%だった(15)。上記に挙げたような反ドパミンの根拠となるエビデンスが蓄積されているにもかかわらず、日本を含む一部の国では未だにドパミンが使用されている現状が存在する(16-23)。2007-2011年に腹部敗血症ショック患者におけるポリミキシンB血行療法の評価のために日本で行われた調査では、80%以上の患者にドパミンが投与されていた。2012年に中国で行われた全国調査からは、ドパミンは、血液量減少性ショック(73.4%)および心原性ショック(67.1%)に対して、医師が最も好む薬剤であることが判明した(18)。これらのデータは、ドパミンの継続的な使用を示唆しているが、しかし、主に欧米諸国からは2012年以降ドパミンについての新規臨床試験はほとんどなく、ドパミン使用に関連する実際の患者データ(例えば、ショックの種類、使用されたドパミン用量など)は、近年では不足している。

過去の文献で明らかになっているドパミン投与に伴う危険性を考慮すると、日本でのドパミンの使用の現状を評価し、適切な措置を講じることは急務である。さらに、過去に報告されたことのない、アジアの大規模コホートにおけるドパミン使用の結果を探ることも重要であろう。今回、日本最大の重症患者データベースの後方視的解析を行い、日本におけるドパミン使用のパターンを明らかにするとともに、この患者群におけるドパミン使用によるアウトカムへの影響を探った。

【方法】

データベース

本研究は当施設の Institutional Review Board のほか、Japan Intensive care Patients Database(JIPAD, 日本 ICU 患者データベース)運営事務局の承認を得て行った(24)。JIPAD は日本集中治療医学会が管理する国内最大の重症患者データベースであり、2014年に設立され、2020年11月現在、78病院から89の集中治療施設が参加している。各施設からの患者データは、データベースへの転送時に匿名化される。研究者は、JIPAD事務局からの必要要件を満たした上で、データセットへのアクセスを許可される。本研究では、症例報告書の全てのデータ要素を持つ既存の全ての患者データ(匿名)を要求し、受理された。89の参加施設のすべてがタイムリーにデータを入力するわけではなく、本研究に含まれたのは89施設中56施設からの匿名化された患者データである。

対象

対象患者は、1) 年齢 18 歳以上、2) ICU への入室理由が処置(例：中心静脈ライン挿入)以外、3) ICU 滞在時間が 24 時間以上、4) ICU 滞在開始 24 時間以内にドパミンまたはノルアドレナリンのいずれかが使用された患者、であり、この 4 要件の全てを満たした患者を解析対象とした。除外基準は、多変量解析に必要なデータの欠落がある場合とした。

結果

参加施設は、中央値をカットオフとした被ドパミン投与患者の割合に基づいて、ドパミン頻用施設(N = 28)とドパミン非頻用施設(N = 28)の 2 群に分類された。ドパミン単独、ドパミン+ノルアドレナリン、ノルアドレナリン単独でそれぞれ治療された患者の割合を可視化するため、1)全患者、2)心血管患者、3)感染患者、4)その他患者、を対象に施設の積み上げ棒グラフを作成した。

患者の主要アウトカムは院内死亡率とした。副次的アウトカムは、ICU 退室時の死亡、ICU 滞在期間、病院滞在期間、機械的換気の初回エピソードの期間とした。

変数

元々のデータセットのデータ要素は以下である：施設識別番号、年、年齢、性別、入退院日、体重、身長、合併症(ヒト免疫不全ウイルス/後天性免疫不全症候群、うっ血性心不全、呼吸不全、肝不全、肝硬変、免疫抑制剤使用、維持血液透

析, リンパ腫, 急性白血病, 転移のある癌), 入院後の ICU 入室前日数, ICU 入室に至る前の心停止の有無, ICU 入室に至った Rapid response team / Medical emergency team コールの有無, ICU 入退室日時, ICU 入室理由(1. 病棟からの転棟, 2. ER からの入院, 3.待機的手術後の ICU 入室, 4. 緊急手術後の ICU 入室, 5. その他), 診断名テキスト, 診断コード, Glasgow Coma Scale, ICU 入院後 24 時間の血清乳酸値の最大値, ICU 入院後 24 時間の検査値の最大・最小値, 血清ビリルビンの最大値, 血小板数の最小値, ICU 入室後 24 時間の尿量, ICU 入室後 24 時間の急性腎障害/人工呼吸器, APACHE III, SAPS II スコア, SOFA スコア, ICU 入室後 24 時間のドパミン/ドブタミン/アドレナリン/ノルアドレナリンの使用, 人工呼吸器管理の開始/中止日時, ICU 退室転機, 退院転機(生存, 転院, 死亡)および ICU への再入院. その他のデータ要素は補足表 1 に示した. ICU 入室後最初の 24 時間に収集された変数は, ベースライン値として扱われた. 患者が主診断コードとして心疾患コードを有した場合, 新たに心疾患コードが割り当てられた. JIPAD 辞書(最終更新日: 2020 年 12 月 25 日)による感染症関連コードのいずれかを原疾患コードとする場合, 新たに感染症コードが付与された.

補足表 1. 元々のデータセットのデータ要素(本文に列挙されたもの以外)

Surgery text

Tracheostomy at time of ICU admission

Maximum/minimum values of vital signs during the first 24 hours after ICU admission

Maximum/minimum laboratory values during the first 24 hours after ICU admission

Maximum value of serum bilirubin and lactate during the first 24 hours after ICU admission

Minimum value of platelet during the first 24 hours after ICU admission

Urine output during the first 24 hours after ICU admission

Japan Risk of Death (JROD) predicted in-hospital mortality

Pulmonary artery catheter during the first 24 hours after ICU admission

Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II

APACHE II, APACHE III, Simplified acute physiology score (SAPS) II scores-predicted mortality

Placement of arterial line

Placement of central venous catheter

Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)

Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)

Veno-veno extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO)

Intermittent renal replacement therapy (IRRT)

Continuous replacement therapy (CRRT)

Plasma exchange

Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion

Other hemofiltration

Tracheostomy

Date of tracheostomy

Intra-aortic balloon pump

統計解析

連続変数は、平均値(±標準偏差)および中央値(四分位範囲)を適宜表示した。

カテゴリー変数は数値(%)で報告した。2群間比較では、連続変数については対応の

ない t 検定で、カテゴリー変数についてはカイ二乗検定で統計的有意性を検定し

た。3群間比較では、連続ベースライン変数については一元配置分散分析検定

ANOVA 分析を、カテゴリー変数については Kruskal Wallis 検定を実施した。患者の

ベースライン特性は、ドパミン単独、ドパミン+ノルアドレナリン、ノルアドレナ

リン単独の3群比較を1つの表で示し、解釈を容易にするためにドパミン(ドパミン

群はドパミン+ノルアドレナリンを含む)対ノルアドレナリンの2群比較も実施した。

施設間の治療プラクティスの違いを考慮し、Rの「gee」パッケージを活用し、主要アウトカムに対するドパミン使用の効果を評価するために、一変量ロジスティック回帰とそれに続く一般化推定方程式 Generalized Estimating Equation (GEE)を用いた多変量ロジスティック回帰分析を実施した。主要予測変数は、1)ドパミン単独、2)ドパミン+ノルアドレナリン、3)ノルアドレナリン単独を表すカテゴリー変数とした。多変量解析で調整に用いた変数は、年齢、性別(女性を基準)、合併症、入院後ICU入室までの日数、心肺蘇生、ICU入室理由(その他を基準)、診断コード、APACHE III、ベースラインの最大乳酸値、ベースラインの人工呼吸管理、ベースラインのAKI、ドブタミン使用、アドレナリン、であった。一般化推定方程式 GEE モデルでは、ドパミン変数は、1)使用なし、2)5 μ g/kg/min 以下、3)5 μ g/kg/min 以上 15 μ g/kg/min 以下、4)15 μ g/kg/min 以上の4段階のカテゴリー値として扱われた。モデルの予測変数は、臨床的重要性に基づいて著者らが選択したもので、特に、術後状態(25)、病棟からの入院(26)、緊急・救急入院(27)、入院からICU入院までの時間(28, 29)、人工呼吸器の使用など、重症患者における転帰を予測すると過去に報告された変数が用いられた(30)。多変量解析の結果は、95%信頼区間付きのオッズ比として提示された。

ドパミンの主要アウトカムおよび副次アウトカムに対する効果を検討するため、Rの「Matching」パッケージを使用して傾向スコアマッチング解析を行った。

ドパミンを強心薬としてではなく血管収縮薬として使用した状況のみを考慮し、血管収縮薬相当量のドパミンが投与された患者のみ対象とすることを試みた。つまり、JIPAD のデータ入力形式により、各患者の正確なカテコラミン投与量を入手できなかったため、ドパミン投与量カテゴリーが中等量と高用量(5-15 μ g/kg/min および >15 μ g/kg/min)の患者のみ傾向スコアマッチングの対象とした。一般化推定方程式を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、対象患者についてドパミン投与の傾向スコアを算出した。ドパミン投与に関する傾向スコアを算出するために使用した変数は、補足表 2 に示した。HIV/AIDS 変数は、これを有する患者すべてがドパミン投与群であったため、スコア算出のための多変量モデルには含まれなかった。また、肝硬変、急性白血病・リンパ腫、転移を有する癌、ICU 入室前の心肺蘇生術は、ドパミン治療以外の多くの因子(例えば病型、病期、治療、状況)と関連していると考えられるため、傾向スコアマッチング解析から除外した。2 群間のバランスを確認するため、ベースラインの特性は標準化された平均差で示した。

心血管疾患または感染症患者の転帰に対するドパミンの効果を調べるため、傾向スコアマッチングされたコホートの中で、新たに割り当てられたバイナリーの原因疾患コード 1)心血管、2)感染症、3)その他(1 でも 2 でもない)を持つ患者のデータを用いて、サブグループ分析を行った。サブグループ解析は、外科手術(当時は心血管系と非心血管系)患者と非外科手術患者、ER のみから ICU に入室した患者についても同様に行った。統計的有意性は、p 値 0.05(両側)とした。すべての統計解析は R バージョン 4.0.2(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)で実施した。

補足表 2. 傾向スコアマッチングでの多変量解析 GEE に入れられた変数

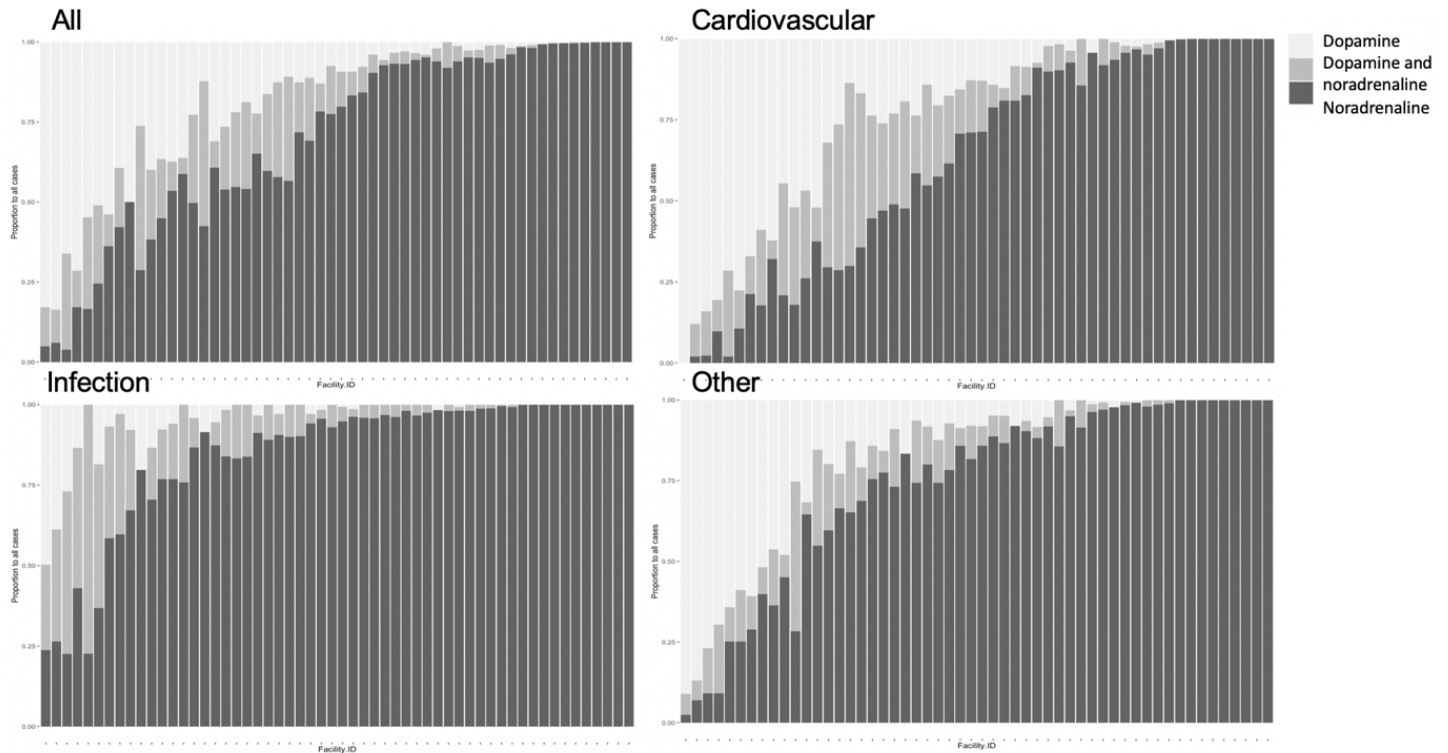
Year, age, gender, weight, height, comorbidities (each), days after hospital admission to intensive care unit (ICU) admission, code blue or Rapid response team / Medical emergency team leading to the ICU admission, cardiopulmonary resuscitation leading to the ICU admission, the reason for ICU admission, diagnosis code, Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III, Simplified acute physiology score (SAPS) II, the maximum lactate level at baseline, along with the vital signs and laboratory results at baseline (maximum and minimum values of heart rate, mean arterial pressure, temperature, respiratory rate, hematocrit, white blood cell, creatinine, blood urea nitrogen, sodium, potassium, blood glucose), Glasgow Coma Score at baseline, urine output at baseline, mechanical ventilation at baseline, Acute kidney injury (AKI) at baseline, dobutamine use, adrenaline use, and quadratic terms of all the continuous variables. Bilirubin, platelet, and albumin were not added to the model due to excessive missing values.

【結果】

ドパミンの使用パターン

図 1 は、参加施設間での、ドパミン単独(薄いグレー)、ドパミン+ノルアドレナリン(グレー)、ノルアドレナリン単独(濃いグレー)の投与を受けた患者の割合の違いを、全患者と疾患コードごとに視覚的に表したものである(中央値 19.8%, IQR4.9-48.2%, 最小 0.0%, 最大 96.2%)。各施設でドパミンを投与された患者(ドパミンとノルアドレナリンの両方を投与された患者を含む)の割合の中央値は、全患者で 0.20 [IQR : 0.05-0.49] , 心血管患者で 0.41 [IQR : 0.09-0.71] , 感染患者で 0.10 [IQR : 0.04-0.26] , その他の診断コードで 0.22 [IQR : 0.08-0.48] と、心血管患者で他の 2 つのカテゴリに比べドパミン使用が多い傾向にあった。

図1. 疾患カテゴリごとの、ドパミン単独，ドパミン+ノルアドレナリン，ノルアドレナリンを投与された患者の割合



参加した 56 施設の特徴を補足表 3 に示した。ドパミン非頻用施設は，ドパミン頻用施設に比べて公立病院に多く (57.1% vs 25.0%)，大学病院はドパミン頻用施設に多かった(32.1% vs 53.6%). 病床数，ICU のベッド数，認定集中治療専門医の数，看護師の数には統計的に有意な差はなかった。

補足表 3. ドパミン使用頻度で層別化した病院背景

	Dopamine infrequent user (N = 28)	Dopamine frequent user (N = 28)	p-value
Hospital Type (%)			0.049
Private Hospital	3 (11.1)	6 (21.4)	
Public Hospital	16 (57.1)	7 (25.0)	
University Hospital	9 (32.1)	15 (53.6)	
Hospital beds (mean, SD)	751.5 (289.9)	684.6 (245.6)	0.356
Intensive care unit beds (mean, SD)	11.0 (5.1)	11.7 (5.1)	0.603
Board certified intensivists (mean, SD)	4.8 (3.1)	4.2 (3.0)	0.486
Nurses (mean, SD)	35.4 (13.5)	36.6 (17.0)	0.775

患者特徴

JIPAD には 2015 年から 2020 年まで合計 132,354 件の患者記録が存在し、本分析にはそのうち組入条件を満たした 14,594 件が含まれた(図 2)。ドパミンは 4653 人(分析に含まれた患者のうち 31.9%)に投与され、ドパミンとノルアドレナリンが併用されたのはそのうち 1903 人(全患者の 13%、ドパミンが使用された患者のうち 40.9%)だった。ドパミンを使用された患者のうち、82.0%は低用量($\leq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、16.9%は中等量(ドパミンは $>5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\leq 15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、残りの 1.1%は高用量($>15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)であった。ノルアドレナリンは全患者の 81.2%に投与された。患者の平均年齢は 69.4 歳(SD 13.2)で、全患者のうち 65.4%が男性であった。ICU 滞在日数の中央値は 4.0 日(IQR : 2.5-7.5)、入院日数の中央値は 29 日(IQR : 18-53)であった。カテコラミン使用状況で分けた 3 群(ドパミン単独、ドパミン+ノルアドレナリン併用、ノルアドレナリン単独)の患者のベースラインの疫学的特徴を表 1 および補足表

2に要約した。うっ血性心不全の既往は、ノルアドレナリン単独群に比べ、ドパミン群(併用含む)でより多かった(4.0%対2.5%, $p<0.01$)。心血管診断コードは、ノルアドレナリン単独群に比べ、ドパミン群でより多く見られた。感染症診断コードは、ノルアドレナリン単独群のほうがドパミン群よりも多かった(それぞれ69.6% vs 41.5%, $p<0.01$; 27.3% vs 6.4%, $p<0.01$)。最初の24時間におけるAPACHE IIIとSAPS IIの最高値は、ノルアドレナリン単独群がドパミン群よりも高かった(それぞれ83.0 vs 70.7, $p<0.01$; 47.3 vs 39.6, $p<0.01$)。ベースラインのバイタルサインと検査データは、補足表1に別掲した。

図2. 患者組み入れのフローダイアグラム

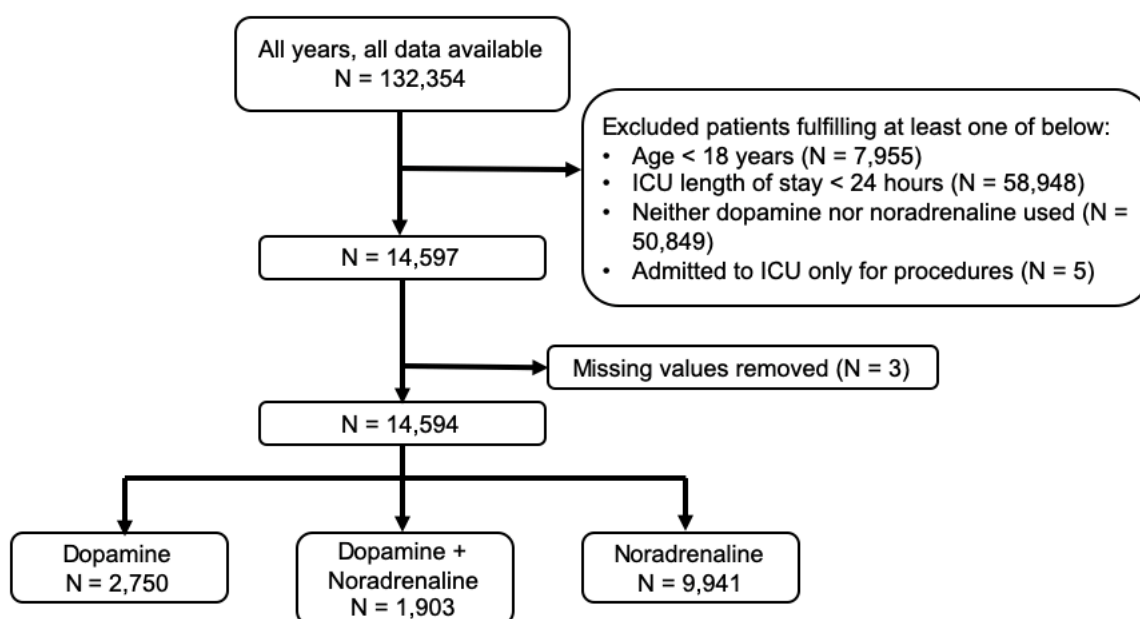


表 1. 患者背景(ドパミン, ノルアドレナリン使用状況で層別化)

	Dopamine (N = 2750)	Dopamine + noradrenaline (N = 1903)	Noradrenaline (N = 9941)	<i>p</i> -value
Year = 2019 (%)	1546 (56.2)	1092 (57.4)	6100 (61.4)	<0.001
Age (mean years, SD)	69.6 (12.4)	69.6 (12.6)	69.3 (13.6)	0.488
Gender (Male, %)	1788 (65.0)	1261 (66.3)	6507 (65.5)	0.677
Weight (mean kg, SD)	59.2 (12.7)	60.2 (13.9)	58.6 (13.9)	<0.001
Height (mean cm, SD)	160.5 (10.3)	160.9 (10.2)	160.7 (10.1)	0.309
Comorbidities (%)				
Acquired Immune Deficiency Syndrome	1 (0.0)	3 (0.2)	9 (0.1)	0.393
Congestive heart failure	115 (4.2)	73 (3.8)	249 (2.5)	<0.001
Respiratory failure	29 (1.1)	17 (0.9)	236 (2.4)	<0.001
Cirrhosis	19 (0.7)	18 (0.9)	209 (2.1)	<0.001
Use of immunosuppressants	210 (7.6)	93 (4.9)	861 (8.7)	<0.001
Hemodialysis	177 (6.4)	159 (8.4)	781 (7.9)	0.022
Acute leukemia or lymphoma	16 (0.6)	25 (1.3)	213 (2.1)	<0.001
Cancer with metastases	72 (2.6)	39 (2.0)	338 (3.4)	0.002
Days before ICU after hospital admission (mean days, SD)	7.5 (17.5)	9.2 (17.7)	9.4 (27.2)	0.001
Code blue or activation of Rapid Response Team / Medical Emergency Team (%)	35 (1.3)	62 (3.3)	648 (6.5)	<0.001
Cardiopulmonary resuscitation prior to ICU admission (%)	87 (3.2)	140 (7.4)	731 (7.4)	<0.001
Reason for ICU admission (%)				<0.001
Transfer from ward	153 (5.6)	257 (13.5)	2061 (20.7)	
Transfer from emergency room	310 (11.3)	296 (15.6)	2636 (26.5)	
Elective surgery	1821 (66.2)	984 (51.7)	3033 (30.5)	
Urgent surgery	376 (13.7)	287 (15.1)	1596 (16.1)	
Other	90 (3.3)	79 (4.2)	615 (6.2)	
Diagnosis code (%)				
Cardiovascular	1817 (66.1)	1421 (74.7)	4128 (41.5)	<0.001
Valvular surgery	565	365	902	
Coronary artery bypass graft surgery	294	277	780	
Cardiac arrest	63	106	585	
Infection	93 (3.4)	207 (10.9)	2709 (27.3)	<0.001
Post-surgery, Gastrointestinal tract perforation/rupture	34	54	508	
Bacterial pneumonia	10	24	446	
Septic shock	3	36	426	
Other	840 (30.5)	275 (14.5)	3104 (31.2)	<0.001
Post-surgery, gastrointestinal tumor	373	43	420	
Other respiratory disease	9	10	283	
Post-surgery, oral/pharyngeal/nasal/trachea	86	9	115	

APACHE III (mean, SD)	64.9 (22.8)	79.1 (31.1)	83.0 (31.2)	<0.001
SAPS II (mean, SD)	35.9 (14.4)	45.0 (18.7)	47.3 (18.5)	<0.001
Mechanical ventilation during the first 24 hours (%)	2198 (80)	1695 (89)	7538 (76)	<0.001
AKI during the first 24 hours (%)	63 (2.3)	128 (6.7)	786 (7.9)	<0.001
Adrenaline during the first 24 hours (%)	42 (1.5)	79 (4.2)	440 (4.4)	<0.001
Dobutamine during the first 24 hours (%)	810 (29.5)	835 (43.9)	2965 (29.8)	<0.001

補足表 4. 患者背景(バイタルサイン, 血液検査結果)

	Dopamine (N = 2750)	Dopamine + noradrenaline (N = 1903)	Noradrenaline (N = 9941)	p-value
Vital signs during the first 24 hours				
HR - max	100.1 (19.5)	108.2 (23.4)	111.9 (24.7)	<0.001
HR - min	68.1 (13.6)	72.4 (15.9)	72.14 (16.4)	<0.001
MAP - max	96.1 (15.3)	94.2 (15.9)	98.76 (17.9)	<0.001
MAP - min	58.7 (11.0)	55.1 (10.5)	55.3 (11.2)	<0.001
T - max	37.8 (0.7)	37.8 (0.9)	37.9 (1.0)	<0.001
T - min	36.2 (0.8)	36.0 (0.9)	36.2 (1.0)	<0.001
R - max	24.4 (6.0)	24.4 (6.6)	26.7 (7.1)	<0.001
R - min	11.3 (3.2)	12.0 (3.4)	12.4 (3.8)	<0.001
GCS.E	3.7 (0.8)	3.5 (1.1)	3.34 (1.1)	<0.001
GCS.V	4.6 (1.1)	4.2 (1.5)	4.06 (1.5)	<0.001
GCS.M	5.7 (1.1)	5.3 (1.6)	5.25 (1.6)	<0.001
GCS	14.0 (2.9)	13.0 (4.0)	12.7 (4.0)	<0.001
Lab values during the first 24 hours				
Hct - max	33.0 (4.8)	33.1 (5.1)	33.1 (5.9)	0.651
Hct - min	29.7 (4.8)	29.2 (5.0)	29.0 (5.8)	<0.001
WBC - max	11.8 (5.8)	12.7 (6.6)	13.5 (9.4)	<0.001
WBC - min	9.4 (5.0)	9.7 (5.6)	10.7 (8.2)	<0.001
Cre - max	1.5 (1.6)	1.8 (1.7)	1.9 (2.0)	<0.001
Cre - min	1.2 (1.3)	1.5 (1.5)	1.6 (1.7)	<0.001
BUN - max	22.9 (15.7)	28.0 (18.7)	31.7 (24.7)	<0.001
Urine output during the first 24 hours	2037.3 (1510.3)	1697.0 (1248.8)	1421.7 (1188.6)	<0.001
Na - max	142.5 (4.6)	142.7 (5.7)	141.3 (5.7)	<0.001
Na - min	137.1 (5.1)	136.7 (5.4)	135.9 (5.7)	<0.001
K - max	4.6 (0.6)	4.7 (0.7)	4.6 (0.7)	<0.001
K - min	3.7 (0.5)	3.8 (0.6)	3.7 (0.6)	0.123
Blood glucose - max	197.0 (56.8)	207.0 (72.4)	196.8 (80.1)	<0.001
Blood glucose - min	125.6 (30.4)	121.7 (33.7)	116.1(36.2)	<0.001

Table Notes. HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, T: temperature, R: respiratory rate, GCS: Glasgow coma scale, GCS.E: Glasgow coma scale (eye), GCS.V: Glasgow coma scale

(verbal), GCS.M: Glasgow coma scale (motor), Hct: Hematocrit, WBC: white blood cell, Cre: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen, Na: sodium, K: potassium. Continuous variables presented with mean(s) and SD(s).

転帰との関連

退院時死亡を転帰変数，ドパミンを予測変数とした一般化推定方程式による一変量ロジスティック回帰では，ドパミン $\leq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でオッズ比 0.39(95%CI：0.31-0.51)，ドパミン 5 \sim 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で OR 1.39(95%CI：1.11-1.73)，ドパミン $> 15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で OR 4.87(95%CI：2.85-8.34)となった(ドパミン非使用を基準とした場合)。一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック解析の結果を表 2 に示す。表 2 によれば，ドパミン投与量が多いほど，多変量で調整後も院内死亡率が高いことがわかった。

表 2. GEE を用いた多変量解析の結果(院内死亡率の予測因子)

Predictors	Odds Ratios	CI
(Intercept)	0.02	0.01 – 0.03
Age	1.00	1.00 – 1.01
Male gender	1.04	0.95 – 1.04
Comorbidities		
Acquired Immune Deficiency Syndrome	4.29	2.17 – 8.48
Congestive heart failure	1.77	1.38 – 2.28
Respiratory failure	1.44	1.06 – 1.95
Cirrhosis	1.60	1.22 – 2.09
Use of immunosuppressants	1.41	1.17 – 1.70
Hemodialysis	1.40	1.17 – 1.67
Acute leukemia or lymphoma	1.85	1.28 – 2.66
Cancer with metastases	1.84	1.36 – 2.50
Days before ICU after hospital admission	1.01	1.00 – 1.01
Cardiopulmonary resuscitation prior to ICU admission	1.26	0.98 – 1.60
Reason for ICU admission (compared to others)		
Transfer from the ward	0.79	0.66 – 0.93
Admission from the emergency room	0.25	0.21 – 0.31
Admission following elective surgery	0.67	0.56 – 0.81
Admission following urgent surgery	0.93	0.72 – 1.19
Diagnosis code (Not stated as reference)		
Cardiovascular	0.71	0.56 – 0.86
Infection	0.73	0.63 – 0.85
APACHE III score	1.03	1.03 – 1.03
Serum lactate level	1.05	1.03 – 1.06
Mechanical ventilation during the first 24 hours	0.90	0.78 – 1.04
Acute kidney injury during the first 24 hours	1.51	1.26 – 1.82
Dobutamine use	1.12	0.96 – 1.29
Adrenaline use	1.58	1.18 – 2.12
Dopamine use (compared to no use)		
Dopamine (≤ 5 microg/kg/min)	0.86	0.71 – 1.04
Dopamine (More than 5 but equal to or less than 15 microg/kg/min)	1.46	1.18 – 1.82
Dopamine (≥ 15 microg/kg/min)	3.30	1.19 – 9.19

Table Notes. ICU: Intensive care unit, APACHE III: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation

また、組み入れ処理後のデータに対して、ドパミン使用に対する傾向スコア

マッチングを行った。ドパミン治療を予測する最終モデルの The area under the

receiver operating curve (AUROC) は 0.73 [95%CI, 0.71-0.75] であった。1:1 の傾向スコアマッチングにより、合計 570 組が作成された。このペアの患者背景は表 3 および補足表 5 に示されているが、ほとんどの変数で標準化平均差 Standard Mean Difference(SMD)が 0.1 未満でありドパミン使用群・非使用群間で均整が取れていた。

表 3. ドパミン使用に対する傾向スコアマッチング後の患者背景

	No dopamine (N = 570)	Dopamine (N = 570)	SMD
Year = 2019 (%)	345 (60.5)	354 (62.1)	0.032
Age (mean years, SD)	70.3 (12.2)	70.6 (11.9)	0.031
Gender (Male, %)	350 (61.4)	336 (58.9)	0.050
Weight (mean kg, SD)	57.0 (13.2)	57.2 (13.9)	0.018
Height (mean cm, SD)	160.0 (10.7)	159.4 (10.8)	0.054
Comorbidities (%)			
Acquired Immune Deficiency Syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)	0.059
Congestive heart failure	31 (5.4)	32 (5.6)	0.008
Respiratory failure	12 (2.1)	10 (1.8)	0.026
Use of immunosuppressants	25 (4.4)	23 (4.0)	0.017
On hemodialysis	44 (7.7)	47 (8.2)	0.019
Days before ICU after admission (mean, SD)	9.6 (18.6)	10.0 (21.0)	0.019
Code blue or Rapid Response Team / Medical Emergency Team (%)	19 (3.3)	15 (2.6)	0.041
Reason for ICU admission (%)			0.081
Transfer from ward	65 (11.4)	63 (11.1)	
Transfer from emergency room	92 (16.1)	92 (16.1)	
Elective surgery	302 (53.0)	287 (50.4)	
Urgent surgery	29 (5.1)	30 (5.3)	
Other	29 (5.1)	30 (5.3)	
Diagnosis code (%)			
Cardiovascular	334 (58.6)	344 (60.4)	0.036
Valvular surgery	109	97	
Coronary artery bypass graft	67	70	
Elective surgery, aortic aneurysm	43	26	
Infection	75 (13.2)	73 (12.8)	0.010
Gastrointestinal perforation / rupture	16	20	
Bacterial pneumonia	15	8	
Septic shock	5	10	
APACHE II (mean, SD)	21.3 (8.1)	20.9 (8.0)	0.052
APACHE III (mean, SD)	81.7 (29.8)	82.5 (29.6)	0.024
SAPS II (mean, SD)	47.2 (18.4)	47.2 (18.0)	0.002
Mechanical ventilation during the first 24 hours (%)	561 (98.4)	559 (98.1)	0.027
AKI during the first 24 hours (%)	42 (7.4)	39 (6.8)	0.020
Adrenaline during the first 24 hours (%)	45 (7.9)	43 (7.5)	0.013
Dobutamine during the first 24 hours (%)	231 (40.5)	216 (37.9)	0.054
Noradrenaline during the first 24 hours (%)	570 (100.0)	362 (63.5)	1.072

Table Notes. SMD: Standard Mean Difference, SD: Standard Deviation, APACHE III: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. ICU: Intensive care unit, AKI: Acute kidney injury

補足表 5. 傾向スコアマッチング後のベースラインのバイタルサインと検査値

	No dopamine (N = 570)	Dopamine (N = 570)	SMD
Vital signs during the first 24 hours			
HR - max	70.4 (16.5)	71.7 (16.9)	0.080
HR - min	94.0 (16.9)	93.6 (15.5)	0.028
MAP - max	53.4 (11.0)	53.4 (11.3)	0.005
MAP - min	37.9 (0.9)	37.9 (0.8)	0.052
T - max	36.1 (0.9)	36.0 (0.9)	0.135
T - min	24.8 (6.8)	24.6 (6.6)	0.019
R - max	11.6 (3.7)	11.7 (3.6)	0.043
R - min	3.4 (1.1)	3.4 (1.1)	0.044
GCS.E	4.1 (1.6)	4.1 (1.5)	0.046
GCS.V	5.1 (1.7)	5.3 (1.6)	0.008
GCS.M	12.6 (4.3)	12.8 (4.0)	0.061
GCS	70.4 (16.5)	71.7 (16.9)	0.080
Lab values during the first 24 hours			
Hct - max	32.8 (5.2)	32.9 (4.9)	0.016
Hct - min	28.3 (5.1)	28.9 (5.0)	0.128
WBC - max	12.5 (6.2)	12.3 (6.5)	0.032
WBC - min	9.6 (4.9)	9.2 (4.9)	0.068
Cre - max	1.8 (1.7)	1.8 (1.7)	0.014
Cre - min	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	0.006
BUN - max	26.8 (20.1)	27.4 (19.4)	0.031
Urine output during the first 24 hours	1614.1 (1306.7)	1598.5 (1324.8)	0.012
Na - max	142.8 (5.6)	143.3 (5.8)	0.075
Na - min	137.6 (5.5)	136.8 (5.5)	0.155
K - max	4.7 (0.7)	4.6 (0.7)	0.025
K - min	3.8 (0.6)	3.7 (0.5)	0.164
Blood glucose - max	208.3 (79.1)	215.0 (84.6)	0.082
Blood glucose - min	122.2 (40.1)	122.6 (38.9)	0.010

Table Notes. SMD: standard mean difference, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, T: temperature, R: respiratory rate, GCS: Glasgow coma scale, GCS.E: Glasgow coma scale (eye), GCS.V: Glasgow coma scale (verbal), GCS.M: Glasgow coma scale (motor), Hct: Hematocrit, WBC: white blood cell, Cre: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen, Na: sodium, K: potassium. Continuous variables presented with mean(s) and SD(s).

この2群における主要および副次的転帰を表4に示した。ICUおよび退院時の死亡率はいずれもドパミン群で有意に高率であった。ICU滞在期間はほぼ2日、初回人工呼吸器装着期間はほぼ1日、ドパミン群で有意に長い結果となった。3つの疾患カテゴリ(心血管系、感染症、その他)に関するサブグループ解析では、ICUまたは退院時の死亡について、いずれのサブグループでもドパミン非使用群とドパミン使用群で有意差を認めなかったが、心血管系患者では、ドパミン使用によりICU滞在時間と初回人工呼吸器装着期間が有意に長くなることが明らかにされた。また、感染症患者においては、ドパミン使用群で入院期間が有意に長かった。その他患者にはそのような関連性は認められなかった。この傾向スコア解析の結果は、手術患者のみ(結果：補足表6-1, 6-2は心臓手術患者のみ, 6-3は非心臓手術患者のみ)、緊急入院患者のみ(補足表7)という異なるサブグループに対しても実施された。これらのサブグループ解析の結果は、表4に示した最初の傾向一致解析の結果と同様に、ドパミン使用群ではドパミン非使用群に比較してICU滞在時間が有意に長いという結果であった。

表 4. 傾向スコア分析の結果

	No dopamine	Dopamine	p-value
All patients	N = 570	N = 570	
Death at time of hospital discharge (%)	99 (17.4)	128 (22.5)	0.038
Death at time of ICU discharge (%)	50 (8.8)	76 (13.3)	0.018
ICU Length of stay (mean days, SD)	7.4 (8.8)	9.3 (12.9)	0.004
Hospital Length of stay (mean days, SD)	45.9 (43.7)	49.9 (50.7)	0.161
Duration of the first mechanical ventilation (mean days, SD)	4.1 (6.8)	5.0 (7.7)	0.049
Cardiovascular diagnosis	N = 334	N = 344	
Death at time of hospital discharge (%)	42 (12.6)	59 (17.2)	0.118
Death at time of ICU discharge (%)	26 (7.8)	41 (11.9)	0.094
ICU Length of stay (mean days, SD)	6.8 (8.4)	10.2 (15.4)	<0.001
Hospital Length of stay (mean days, SD)	42.3 (44.4)	45.7 (39.0)	0.288
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	3.1 (5.4)	4.7 (8.7)	0.007
Infection diagnosis	N = 75	N = 73	
Death at time of hospital discharge (%)	19 (25.3)	30 (41.1)	0.063
Death at time of ICU discharge (%)	9 (12.0)	16 (21.9)	0.164
ICU Length of stay (mean days, SD)	9.9 (8.5)	10.6 (9.4)	0.656
Hospital Length of stay (mean days, SD)	51.6 (42.7)	72.7 (81.5)	0.049
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	7.1 (7.8)	7.5 (6.3)	0.708
Other diagnoses	N = 161	N = 153	
Death at time of hospital discharge (%)	38 (23.6)	39 (25.5)	0.797
Death at time of ICU discharge (%)	15 (9.3)	19 (12.4)	0.482
ICU Length of stay (mean days, SD)	7.4 (9.4)	6.6 (6.2)	0.402
Hospital Length of stay (mean days, SD)	50.9 (42.0)	48.4 (52.5)	0.637
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	4.8 (8.1)	4.4 (5.3)	0.656

補足表 6. サブグループ解析：手術患者

補足表 6-1. サブグループ解析：全ての手術患者

	No dopamine (N = 2661)	Dopamine (N = 2733)	p value
Death at time of hospital discharge (%)	162 (6.1)	199 (7.3)	0.089
Death at time of ICU discharge (%)	78 (2.9)	104 (3.8)	0.089
ICU Length of stay (mean days, SD)	5.6 (8.1)	6.5 (9.5)	<0.001
Hospital Length of stay (mean days, SD)	41.1 (41.8)	40.8 (36.7)	0.76
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	2.3 (8.7)	2.7 (7.5)	0.106

補足表 6-2. サブグループ解析：心臓手術患者のみ

	No Dopamine (N = 2013)	Dopamine (N = 2011)	p value
Death at time of hospital discharge (%)	91 (4.5)	119 (5.9)	0.055
Death at time of ICU discharge (%)	51 (2.5)	69 (3.4)	0.114
ICU Length of stay (mean days, SD)	5.6 (8.6)	6.2 (8.4)	0.04
Hospital Length of stay (mean days, SD)	36.7 (37.5)	37.5 (32.1)	0.481
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	2.2 (9.6)	2.3 (5.5)	0.782

補足表 6-3. サブグループ解析：非心臓手術患者のみ

	No Dopamine (N = 648)	Dopamine (N = 722)	p value
Death at time of hospital discharge (%)	71 (11.0)	80 (11.1)	1
Death at time of ICU discharge (%)	27 (4.2)	35 (4.8)	0.635
ICU Length of stay (mean days, SD)	5.7 (6.6)	7.4 (12.1)	0.001
Hospital Length of stay (mean days, SD)	54.7 (50.7)	49.9 (46.1)	0.066
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	2.7 (5.1)	3.9 (11.4)	0.021

補足表 7. サブグループ解析：緊急患者

	No dopamine (N = 1292)	Dopamine (N = 1352)	p-value
Death at time of hospital discharge (%)	333 (25.8)	369 (27.3)	0.401
Death at time of ICU discharge (%)	164 (12.7)	189 (14.0)	0.36
ICU Length of stay (mean days, SD)	9.1 (12.4)	10.2 (12.8)	0.032
Hospital Length of stay (mean days, SD)	47.9 (50.0)	50.0 (51.2)	0.274
Duration of the 1st mechanical ventilation (mean days, SD)	5.8 (9.6)	6.3 (9.2)	0.206

【考察】

以上の結果より，ドパミンは日本のICUで広く使用されており，特に循環器疾患患者に多く使用されていることが明らかとなった．ドパミン頻用施設と非頻用施設とでは，病院の特徴に有意差はなかった．重要なことには，多変量解析において，ドパミン用量が $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超えると，用量依存的に院内死亡率が高くなることが示唆された．ドパミン用量 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 未満を除外した傾向スコアマッチ解析からは，血管収縮薬としてドパミンを使用した場合，ICU退院時または病院退院時の死亡リスクが有意に高くなることが示された．さらに，ドパミン投与群ではICU滞在期間がほぼ2日，初回人工呼吸器装着期間がほぼ1日長くなることも示された．サブグループ解析では，どの疾患カテゴリーでもドパミン使用による主要アウトカムの差は認められなかったが，心血管疾患を有する患者では，ドパミン使用によりICU滞在期間と初回人工呼吸器装着期間が有意に長くなることが認められた．

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016に記載されているように，ドパミンの血管収縮薬としての立ち位置を揺るがすことになった Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) II 試験が発表された2010年以降，ショックの治療に関する文献は基本的にショック患者の治療においてドパミン使用を支持していない(11, 12, 31)．

(11, 12, 31)この事実にもかかわらず，2010年以降の比較的最近発表された文献においても，ドパミンの使用は依然として見られている．2012年に中国で行われた集中治療医を対象とした全国調査では，回答者の68%もの医師が心原性ショック患者の治療に，73%が出血性ショックの治療にドパミンを選択したとの結果が示された．

(23) 2013年にタイにおいてショック診療にあたる医師を対象に行われた Thai-shock survey でも、ドパミンは外傷性ショック患者の治療には最も高頻度に(63%)、敗血症性ショック患者の治療にも2番目によく使われる(28%)血管収縮薬であることが明らかになった(21)。翻って日本からの英語文献を探すと、ドパミン使用に関する文献は非常に少なく、ドパミン使用についての情報は二次的にしか存在しない。例えば2007~2011年の開腹手術患者における術後ポリミキシンB投与の役割を評価したレトロスペクティブスタディでは、ドパミンは80%以上の患者に使用されており、ノルアドレナリン(53%)やドブタミン(10%)に比べはるかに高い確率であった(32)。より近年、2014年に発表された日本からの研究では、難治性敗血症性ショックのコホートにおいてドパミンは、既にノルアドレナリンで治療開始されている患者に対して最も多く(80%)使用されたカテコラミンであることが報告された(33)。本研究の結果、2018-2019年というごく近年であっても、JIPAD参加施設において、ドパミンは依然として一般的に使用されていることが示された。本研究のデータに含まれる56施設中14施設もの施設が50%以上の患者にドパミンを使用し、そのうち2施設は90%以上の患者にドパミンを使用しているという事実からは、一部の施設ではドパミン使用に対する閾値が低いことが示された。日本の状況が他国に当てはまるとは限らないが、これらの結果は、ドパミンの有害性が叫ばれ始めて早20年ほど経過しようとする現在においても、ドパミンの有害作用が十分に認識されていない状況が存在することを示唆している。

特記すべきこととして、本研究ではドパミン投与患者の80%以上において低用量(5 μ g/kg/min 未満)が選択されていることから、2018-2019年時点においても、ショック治療に携わる医師の間でドパミンの腎保護作用に対する期待が根深いことが示唆されたことが挙げられる。低用量ドパミンは当初、血管拡張により末期うっ血性心不全患者のナトリウム利尿を誘導すると期待されていたが、その後、多くの研究で患者予後に対する有益性が否定されるようになった。2000年にオーストラリア・ニュージーランド集中治療学会(ANZICS)が発表した画期的な無作為化比較試験(2)では、敗血症・乏尿の患者においてドパミンを使用しても急性腎不全の発生率、血液透析の必要性、28日死亡率が減少しないことが明らかになった。その後行われた、この試験を含む3つの大規模なシステマティックレビューでは、低用量ドパミンの臨床的有用性が示されず、腎保護薬としてのドパミンは実質的に臨床から排除されることになった(4-6)。(4-6)本研究で低用量ドパミンが広く使用された理由は正確には不明だが、この知見は臨床現場における知識の伝達や更新の難しさを示唆するものである。なお、本研究の多変量解析では、低用量ドパミン投与群の病院死亡率のオッズ比は高用量群より低い(表2)、この結果は統計学的には有意ではなく、低用量ドパミン投与群では重症度が低いことを反映したのみと考えられる。この結果は、低用量ドパミン投与による死亡率改善効果を示さなかった2000年のANZICSの研究結果と一致する。

ドパミンの使用に関する先行研究のほとんどが敗血症性ショック患者に焦点を当てていたが、最近行われたHiemstraらによる17の試験によるシステマティッ

クレビューとメタアナリシスでは、心機能障害(左室駆出率 45%未満)を有する患者のみを対象としている(34)。敗血症性ショック患者に関するこれまでの研究とは対照的に、Hiemstra らの研究では、ドパミンの使用と患者死亡率の間に有意な関連は見られなかった。心機能障害を有する心臓手術後の患者を中心とした本研究の患者集団では、Hiemstra らの研究結果とは対照的に、ドパミン用量が多いほど高い死亡率に関連することが示唆された。この違いは、用いられたドパミン用量の違いによってある程度説明可能と考えられる。本研究のコホートでは、 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上のドパミン用量のみが用量依存的に高い死亡率と関連していたが、Hiemstra の研究で採用された用量範囲は本研究より小さい上(低用量： $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，中等量： $4-10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)，70%近くの患者が低用量ドパミンの投与群だった。

心肺バイパス後の患者の血管拡張症に推奨されるカテコラミンの種類と用量は十分に確立されていないが、血管拡張性ショック・血管拡張症は心臓手術後の患者では珍しくない(9~44%)(33, 35, 36)。2007年に心臓手術後のカテコラミン使用を評価したシステマティックレビューでは(37)，エビデンス不足のためドパミンの使用は推奨も非推奨もされないとされた。最近発表されたヨーロッパからの心臓手術患者における血管収縮薬使用についてのコンセンサス・ステートメントでは，100%の同意をもって，心臓手術後の血管拡張性ショックの治療に対してドパミン投与を推奨しないとの結論が出されている(38, 39)。筆者らが調べた限り，心臓手術後の血管拡張性ショック患者を対象にした無作為化対照試験は存在しなかったが，現存する文献(特にヨーロッパからの文献)では，心肺バイパス後の患者のショック治療に

においてドパミンはほとんど使用されていない(40, 41)。既存の文献の結果と、ドパミンの有害性を示す本研究の結果を考慮すると、心臓手術後の患者や敗血症の患者の治療におけるドパミン使用は正当化する根拠に乏しく、避けるべきである。臨床におけるドパミンの使用を最適化するためには、個人レベルおよび施設・社会レベルでの複合的な取り組みが必要である。

なお、なぜドパミン使用により用量依存的に死亡率が上昇するかは憶測の域を出ず、また、その理由について言及した臨床研究は少ない。成人敗血症患者においてドパミン使用群の死亡率が非使用群に比べて有意に高いことを初めて示した Sakr らの研究(2009年)では、特定はできないとしながらも、この理由について4つの可能性について言及している。すなわち、1. 頻脈、2. 腸管粘膜血流低下(ノルエピネフリンに比して)、3. ノルエピネフリン群での腎保護、そして4. ドパミンによる、免疫防御作用を持つ下垂体前葉からのホルモン産生の抑制(とそれに伴う感染の増加)、であるが、最初の3つについては反駁材料が多く、ドパミン群で感染が多かったことから、Sakr らは4つ目の感染増に起因した影響を疑っている(8)。小児集中治療領域でも、ドパミン使用と死亡率の関連は指摘されており、やはり詳しい原因はわからないとしながらも、その原因として、免疫系への作用を挙げているものが多い(43, 44)。

$\beta 2$ 作用による陽性変時作用・陽性変力作用や、 $\alpha 1$ 作用による抹消血管収縮は他のカテコラミンとも共通の作用であることを踏まえると、ドパミン使用と死亡率の上昇の関連は、上記文献で述べられているように、ドパミンに特有な作用であ

る免疫系への干渉とそれによる感染増加の影響，という仮説は一つの仮説として興味深い．ドパミンは下垂体前葉機能を抑制し，プロラクチン，Growth Hormone, Thyroid Stimulating Hormone の各種ホルモンの低下を起こすことが先行研究により知られている(45-49)．プロラクチンと GH には免疫賦活効果があるため，これらのホルモンが抑制されることで病原体への防御機構が弱まり，結果的に感染の増加という表現型をとるこののではないか，というのが先に挙げた Sakr らの仮説であるがこれは理解に難くない（ただし彼らは短期間でのドパミン使用ではむしろ感染に対して有利に働くのではないか，という反論も受け入れている）．また，ホルモン産生への干渉を介してだけでなく，ドパミン自体が免疫細胞の活性（Natural killer cell; NK cell, B cell が白血球の中では最も多くドパミン受容体を発現する），サイトカイン分泌，細胞接着，Chemotaxis など種々の方面で免疫系に働きかけることが報告されており（49, 50），これらの複雑な作用の結果としての感染の増加である可能性を筆者は考える．動物実験レベルではドパミンが NK cell に働きかけることが報告され，多くは抑制的のようである（49, 51, 52）．しかしドパミンの NK cell への働きかけは単純ではなく，慢性的なストレスにさらされるとドパミンは NK cell に抑制的な効果を及ぼすが，急性のストレスでは反対に感染に抗する反応を活性化することも報告されており(49)，ドパミンの NK cell に対する働きかけの複雑性が垣間見える．また，Sakr らも指摘しているようにドパミンの投与時間，あるいはストレスへの曝露時間の影響も，ドパミンの免疫系への影響を考えるときには切り離すことが

ドパミンと死亡率の増加の関係については以上のように免疫系を介した機序が最も疑わしい要因として考えられ、Translational Research 分野においても興味深い Research Question であることが考えられる。しかし、先行研究と本稿でも繰り返して述べてきたようにドパミンは臨床的には死亡率の増加、滞在日数延長に關与することが明らかであり、欧米諸国では臨床的には既に“過去の薬”であるため、これ以上の研究の発展は難しい可能性が高い。

本研究は、日本最大の重症患者レジストリ(JIPAD)を活用し、アジアの一国のICUにおけるドパミン使用とその影響を評価した最大の研究である。しかし、本研究には、レトロスペクティブ研究に内在する通常の Limitations 以外にも、いくつか重要な Limitations が存在する。第一には、多変量解析に必要なデータが欠損している患者を除外したため、選択バイアスが生じた可能性がある。特に、アルブミン、血小板、ビリルビンの変数には欠損値が多く、多変量モデルからこれらの変数は除外せざるを得なかった。第二に、不整脈をアウトカムとした先行研究とは異なり、頻脈や不整脈に関するデータがないことが挙げられる。JIPAD に存在する心拍数データは、ICU 入室後最初の 24 時間における最大および最小心拍数のみであり、これはベースラインのデータとして提示された。第三に、ドパミンが使用された背景が診断コードに適切に反映されていない可能性があることである。具体的には、術後心原性ショックと術後血管拡張性ショックは、診断コードのみでは区別が困難であった。この問題のため、ドパミンの適応が腎保護作用、強心作用、血管収縮作用のいずれであったのか、ある程度用量から推測することは可能で

あったが、正確には不明であった。第四に、これに関連して、各カテコラミンの正確な用量と投与期間が不明であったことが挙げられる。これは、手作業によるデータ入力を必要とするデータベースに共通する、重要な Limitations の一つであるかもしれない。カテコラミンの情報は ICU 入室後 24 時間以内のカテゴリー変数としてか存在せず、従ってその後の経過におけるカテコラミン需要は、今回の研究では認識されていない。また、SOAP(42)または SOAP II(7)のような以前の cohorts と比較すると、本研究の患者集団は急性期疾患が少ないようにすることに留意すべきである。

【結論】

本研究は、日本集中治療医学会が管理する国内重症患者データベースを活用し、SOAP II 試験以降 ICU におけるドパミン使用について調査した最大の研究である。日本においてドパミンは 2018-2019 年時点でも広く使用されており、特に心臓手術後の患者において、低用量で使用されていることが明らかになった。先行研究の結果と同様に、本研究の結果でもドパミン使用は患者の予後不良と関連しており、ドパミン使用に関するプラクティスを変える必要があることが支持された。

【参考文献】

1. Goldberg LI, McDonald RH, Jr., Zimmerman AM. Sodium Diuresis Produced by Dopamine in Patients with Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1963;269:1060-4.
2. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *The Lancet.* 2000;356(9248):2139-43.
3. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):877-83.
4. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest.* 2003;123(4):1266-75.
5. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg.* 2004;98(2):461-8.
6. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S166-71.
7. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
8. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589-97.
9. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2012;40(3):725-30.
10. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0129305.

11. Marinosci GZ, De Robertis E, De Benedictis G, Piazza O. Dopamine Use in Intensive Care: Are We Ready to Turn it Down? *Transl Med UniSa*. 2012;4:90-4.
12. Annane D. Physicians no longer should consider dopamine for septic shock!*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):981.
13. De Backer D, Foulon P. Minimizing catecholamines and optimizing perfusion. *Crit Care*. 2019;23(Suppl 1):149.
14. Petros S, John S. [The 2016 Surviving Sepsis Campaign sepsis guideline]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017;112(5):454-8.
15. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):20.
16. Yang JH, Choi KH, Ko YG, Ahn CM, Yu CW, Chun WJ, et al. Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry. *Circ Heart Fail*. 2021;14(6):e008141.
17. Myc LA, Stine JG, Chakrapani R, Kadl A, Argo CK. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort. *World J Hepatol*. 2017;9(2):106-13.
18. Kollind M, Wickbom F, Wilkman E, Snackestrand MS, Holmen A, Oldner A, et al. Shock treatment in a cohort of Scandinavian intensive care units in 2014. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(7):945-57.
19. Nguyen HB, Lu S, Possagnoli I, Stokes P. Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *J Intensive Care Med*. 2017;32(7):451-9.
20. Kubler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszynski W, Karpel E, et al. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(1):7-13.

21. Chittawatanarat K, Patjanasontorn B, Rungruanghiranya S. Thai-shock survey 2013: survey of shock management in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 1:S108-18.
22. Vail EA, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Wunsch H. Epidemiology of Vasopressin Use for Adults with Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1760-7.
23. Pei XB, Ma PL, Li JG, Du ZH, Zhou Q, Lu ZH, et al. Extensive variability in vasoactive agent therapy: a nationwide survey in Chinese intensive care units. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(8):1014-20.
24. Irie H, Okamoto H, Uchino S, Endo H, Uchida M, Kawasaki T, et al. The Japanese Intensive care PATient Database (JIPAD): A national intensive care unit registry in Japan. *J Crit Care.* 2020;55:86-94.
25. Onwochei DN, Fabes J, Walker D, Kumar G, Moonesinghe SR. Critical care after major surgery: a systematic review of risk factors for unplanned admission. *Anaesthesia.* 2020;75 Suppl 1:e62-e74.
26. Harris S, Singer M, Sanderson C, Grieve R, Harrison D, Rowan K. Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med.* 2018;44(5):606-15.
27. Galloway M, Hegarty A, McGill S, Arulkumaran N, Brett SJ, Harrison D. The Effect of ICU Out-of-Hours Admission on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(2):290-9.
28. Goldhill DR, McNarry AF, Hadjianastassiou VG, Tekkis PP. The longer patients are in hospital before Intensive Care admission the higher their mortality. *Intensive Care Med.* 2004;30(10):1908-13.
29. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR, van den Brule J, Dongelmans DA, de Jonge E, et al. Emergency Department to ICU Time Is Associated With Hospital

- Mortality: A Registry Analysis of 14,788 Patients From Six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med.* 2019;47(11):1564-71.
30. Bickenbach J, Fries M, Rex S, Stitz C, Heussen N, Rossaint R, et al. Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(4):427-38.
 31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
 32. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1187-93.
 33. Carcoana OV, Mathew JP, Davis E, Byrne DW, Hayslett JP, Hines RL, et al. Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2003;97(5):1222-9.
 34. Hiemstra B, Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Jakobsen JC, Scheeren TWL, et al. Dopamine in critically ill patients with cardiac dysfunction: A systematic review with meta-analysis and trial sequence analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63:424-437
 35. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995;80(3):473-9.
 36. Mets B, Michler RE, Delphin ED, Oz MC, Landry DW. Refractory vasodilation after cardiopulmonary bypass for heart transplantation in recipients on combined amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a role for vasopressin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12(3):326-9.

37. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):715-23.
38. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, et al. Vasopressor therapy in cardiac surgery – an expert’s consensus statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(4):1018-29.
39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
40. Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology.* 2008;108(6):979-87.
41. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PLoS One.* 2014;9(8):e103996.
42. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
43. Hotta M, Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Wada K. Association between amount of dopamine and infections in extremely preterm infants. *Eur J Pediatr.* Nov 2020;179(11):1797-1803. doi:10.1007/s00431-020-03676-7
44. Hatachi T, Tachibana K, Inata Y, et al. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* Mar 2018;19(3):237-244. doi:10.1097/PCC.0000000000001445

45. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* May-Jun 2012;27(3):172-8. doi:10.1177/0885066610396312
46. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth.* Jan 1997;78(1):97-9. doi:10.1093/bja/78.1.97
47. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* Dec 1994;41(6):731-7. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02787.x
48. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med.* Nov 1994;22(11):1747-53.
49. Capellino S, Claus M, Watzl C. Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids, serotonin, dopamine, and epinephrine. *Cell Mol Immunol.* Jul 2020;17(7):705-711. doi:10.1038/s41423-020-0477-9
50. Matt SM, Gaskill PJ. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* Mar 2020;15(1):114-164. doi:10.1007/s11481-019-09851-4
51. Zhao W, Huang Y, Liu Z, Cao BB, Peng YP, Qiu YH. Dopamine receptors modulate cytotoxicity of natural killer cells via cAMP-PKA-CREB signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(6):e65860. doi:10.1371/journal.pone.0065860
52. Teunis MA, Heijnen CJ, Cools AR, Kavelaars A. Reduced splenic natural killer cell activity in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *Psychoneuroendocrinology.* Sep 2004;29(8):1058-64. doi:10.1016/j.psyneuen.2003.09.007