

氏名	鈴木 伶奈
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 857号
学位授与年月日	令和 6年 2月 26日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	日本国内の集中治療室入室 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
論文審査委員	(委員長) 教授 間 藤 卓 (委員) 教授 佐藤 正章 准教授 小山 寛介 (学外委員) 教授 安部 隆三

論文内容の要旨

1 研究目的

患者予後を改善しないとのエビデンスに反して、ドパミンはいまだに世界（特にアジア圏）の集中治療室 ICU において、ショックの患者を治療するために使用されている。しかし、近年の実際のドパミン使用状況及び患者への影響については文献が少なく、その実態は不明である。本研究では、いちアジアの国である日本の集中治療室での最新のドパミン使用状況及び、日本におけるドパミン使用に伴う患者予後を調査することを目的とする。

2 研究方法

日本集中治療学会による日本 ICU 患者データベース (The Japanese Intensive Care Patient Database; JIPAD) のデータを使用し、レトロスペクティブ研究を行った。組み入れ基準は、1) 18 歳以上、2) ICU 入室理由が手技以外、3) ICU 滞在時間が 24 時間以上、4) ICU 入室から 24 時間以内にドパミンもしくはノルアドレナリンの投与を受けた、の全てとした。主要アウトカムは病院死亡率とした。アウトカムに対し、多変量ロジスティック回帰分析及び、傾向スコアマッチング分析を行った。

3 研究成果

132,354 件の症例記録のうち、56 施設からの 14,594 件が解析に含まれた。ドパミンは 4,653 人、ノルアドレナリンは 11,844 人の患者に対して投与された。ドパミン頻用施設 (N = 28) とドパミン非頻用施設 (N = 28) で、施設背景に有意な差は存在しなかった。ドパミンを投与された患者はノルアドレナリンを単独投与された患者に比べ、心血管系の診断コードを持った者が多く (70% vs. 42%; $p < 0.01$)、待機的手術後の患者が多く (60% vs. 31%)、APACHEIII スコアが低い (70.7 vs. 83.0; $p < 0.01$) との結果が示された。多変量解析の結果では院内死亡に対するオッズ比は、ドパミン用量 $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 0.86 [95% CI: 0.71-1.04]、 $5-15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 1.46 [95% CI: 1.18-1.82]、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 3.30 [95% CI: 1.19-9.19] だった。血管収縮薬としてのドパミン使用に対する 1 : 1 傾向スコアマッチングでは (570 組)、病院内死亡率・ICU 死亡率いずれも

ドパミン群で非ドパミン群に比べ、有意に高かった (22.5% vs. 17.4%, $p=0.038$; 13.3% vs. 8.8%, $p=0.018$)。また、この結果は ICU 滞在日数に関しても同様だった (平均 9.3 日 vs. 7.4 日、 $p=0.004$)

4 考察

本研究は、ICU でのドパミン使用について調査した最大の研究であり、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いることが明らかになった。当該コホートでは、心臓手術後の患者において、恐らくは腎血管拡張作用・強心作用を期待したと考えられる、低用量での使用が多かった。特記すべきこととして、本研究では、ICU でのドパミン使用 (特に高用量) は死亡率上昇、ICU 滞在日数延長に関連していた。なぜドパミン使用が死亡率上昇に関連するかを詳細に検討した研究は少なく、憶測の域を出ないものの、ドパミンの免疫系への作用・感染の増加が興味深い仮説として挙げられる。

5 結論

ドパミンは依然として日本で広く使用されていることが明らかになった。本研究の結果からはまた、過去の海外での研究と同様にドパミンの有害作用が示唆され、ドパミン使用に関するプラクティス変更の必要性を支持する結果となった。

論文審査の結果の要旨

2019 年時点の日本におけるドパミンの使用状況とそれらと関連するアウトカムを、日本集中治療患者データベース(JPAD)のデータの解析により明らかにしようとしたコホート分析である。集中治療における少なくとも中長期にわたるドパミン自体の有用性はすでに否定されていると言っても過言では無い。その点で、いまさらその残照ともいえる状況を解析することに意味、すなわち「にも関わらず本邦に於いてはそれなりの頻度でドパミンが使われているのは何故か?」という多くの集中治療に関わる医師が疑問に思う点を課題として取り上げ、その詳しい実態をあきらかにし、その理由に迫ろうとした点に新規性と意義がある。

ただし残念ながら調査時期の制限により、JPAD においてドパミン使用の実態を解析できるデータは、2018,19 年に限られること、また心臓手術のオペ室で使用されていたドパミンをそのまま集中治療室入室後に短期的に使用した後中止しても解析上はドパミン使用群に組み入れられてしまうなどの制約など解析上の疑問点が審査員から指摘され、結果として、「使用の実態の調査」といいつつ果たしてこれが真に集中治療室における実態に即したのかという疑問は残るものの、語り得ぬものについては沈黙せざるを得ない点を指摘することもまた重要である。その限界を含めて学位論文としては当初、その部分に屋上屋として重ねた推論も見られ、筆者の研究期間・研究の実態等に関して学位を取得するに値するかという疑念が審査員から出されたが、学位審査員としては研究履歴の是非を判断する立場にはなく、提出された論文からのみからそれらを判断

するかぎり、修正論文では本研究の限界なども明記され、表現も大幅に改訂されたことから、学位論文として相当すると言う点で、審査員3人の最終的な意見の一致を見た。

ただし本論文に限らず、学位論文にいたる研究履歴のありかた、また学位論文を提出するに至る過程において学んだ学術誌への投稿・リバイスの作法を踏襲しているはずの乙種学位論文の提出のあり方について一石を投じるものであったことを付記しておく。

試問の結果の要旨

発表者によって、論文の概要と、それに基づいた詳細なプレゼンテーションが行われた。

プレゼンテーション内容は、平易で明確、内容的にも必要十分なものであった。

審査員からは、プレゼンテーションの巧拙、不明点などに関するものはなく、スムーズに論文の内容に対する質疑ができた。

質疑は、結果的に、本研究に於けるリミテーションと若干のマイナープロブレムの指摘にとまった。

発表者は、コホート調査の自体については十分理解しているため率直な議論がなされた。

それを含めて論文内容に関する踏み込んだ質疑がなされ、発表者はそれに対して適切なコメントを寄せていた。

以上、試問においては、自らの疑問を感じた点を研究テーマとしたこと、データ自体の詳細な検討を踏まえた集成として論文を執筆しており、十分な知識と経験が端々に伺われた。

1点、既に確定した「ドパミンを未だに使用するのは、教育が行き届いていないことの現れ」と、ドパミンの使用している施設を揶揄しているかのように誤解を受けるようなプレゼンがあり、その点を審査員から指摘され、発表者が気色ばむ場面がみられた。

発表者自身もそのようなつもりは毛頭なかったと了解されるが、ドパミンは薬剤として長い歴史ともち、すでに集中治療領域に於いては間違いなく終焉を迎えつつあるとはいえ、かつて有用な役割を果たしてきた局面もあり(個人的には、ショック早期のノルアドレナリン投与までの **bridging** としての有用性は否定されていないと考える)、これは決してジェネレーション・ギャップや、デジタルデバイドならぬメディカルデバイド的な問題として総括できるものではなく、若い発表者が思う以上に複雑な問題を含んでいる可能性がある。

またいみじくも発表者自身が言及するように、本邦に於いても(また発表者によれば世界的にも)未だ存在意義を完全に否定するものではなく、また発表者によれば医療資源に恵まれない諸外国の地域や環境における医療などにおいては未だ重要な薬剤である事実も含めて、本研究のテーマに即した、あくまで純粋な医学的な議論として謙虚に検討・諮問が行われなければならないことは忘れてはならないことである。

以上、審査の結果、審査員全員一致で合格と判定された。