

令和 6 年 7 月 2 日現在

機関番号：86202

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16877

研究課題名（和文）超早産児におけるTDMを用いたカフェインの適正投与量の確立

研究課題名（英文）Establishment of appropriate dose of caffeine using TDM in extremely preterm infants

研究代表者

杉野 政城（Sugino, Masashiro）

独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター（臨床研究部（成育）、臨床研究部（循環器））・新生児内科・医師

研究者番号：50793220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：超早産児を対象としてカフェイン血中濃度と糸球体濾過量の相関関係を明らかにすることを本研究の目的とした。結果、在胎週数に関係なくカフェインクエン酸塩維持量8mg/kg以上を7日間程度投与すると、カフェイン中毒を来すとされる濃度を越える可能性が高いことが判明し、糸球体濾過量には相関性を認めなかった。明らかな副作用（頻脈、腹部膨満、低Na血症など）や合併症（小脳出血等）は認めなかった。在胎28週以上の症例を対象とし上記投与方法群とそれ以外の群で暦3歳での発達検査を比較した結果、前者にて暦3歳での認知機能正常を呈する割合が有意に低いことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未熟児無呼吸発作の治療薬であるカフェインは、標準的な投与方法（5-10mg/kg/日）では中毒濃度を超えないとされていたが、殆どが8mg/kg/日未満での報告である。本研究では8mg/kg以上を継続投与すると中毒濃度を来す可能性があり、3歳時での認知機能低下を来す可能性があるという結果となった。早産児の健やかな発達・成長のために、カフェインの適正な投与方法を追求していく必要がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the correlation between caffeine blood concentration and glomerular filtration rate in very preterm infants. The results showed that regardless of the number of weeks of gestation, a caffeine citrate maintenance dose of 8 mg/kg or more for about 7 days was likely to exceed the concentration considered to cause caffeine intoxication, and no correlation was found for glomerular filtration rate. No obvious side effects (tachycardia, abdominal distention, hyponatremia, etc.) or complications (cerebellar hemorrhage, etc.) were observed. Comparison of developmental tests at 3 years of age between the above treatment groups and other groups of patients who were 28 weeks or longer in gestation revealed a significantly lower percentage of normal cognitive function at 3 years of age in the former group.

研究分野：新生児学

キーワード：カフェイン 未熟児無呼吸発作 カフェイン中毒 薬物血中濃度モニタリング

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カフェインを過剰摂取すると、急激な血中濃度上昇により中毒症状（痙攣、高血糖や嘔吐など）を引き起こす。早産児でも過剰投与による中毒報告があり、同様の症状を呈する(Anderson et al. Anaesth Intensive Care 1999)。従来、早産児無呼吸発作に対するカフェイン療法は、適正投与量では中毒濃度を越えないため TDM は不要とされている。しかし、対象は在胎 28 週以上に限られており、在胎 28 週未満の超早産児での薬物動態は明らかにされておらず、適正投与量が確立されていない。そのためカフェインの安全性を証明した国際共同多施設試験も対象を在胎 28 週以上としている(Schmidt B et al. N Engl J Med 2006)。

しかし国内では、超早産児に対して在胎 28 週以上の適正投与量（カフェインクエン酸塩として初回負荷量 20 mg/kg/day、維持量 5-10 mg/kg/day）と同量を投与することが常態に行われており、かつ TDM は一般的に行われていない（長郷 他, 薬学雑誌 2018）。我々は、在胎 28 週以上の早産児と同量を投与した超早産児の中に、中毒濃度を越える症例が存在することを報告した(Sugino M et al., ASPR, 2019)。今までに超早産児を対象とした TDM の報告は少なく、現時点では超早産児で中毒濃度を越えた原因は不明である。また、超早産児への投与に関する報告では、呼吸機能改善などの有効性を示す報告がある一方で、生後早期投与後の死亡例増加や大量投与後の小脳出血例増加などの有害事象の報告 (McPherson C et al. Pediatr Res 2015; Amaro CM et al. J Pediatr 2018)もある。このため、超早産児への投与量及び投与時期については慎重に議論されているが、いずれの報告も TDM による検討を行っていない。

故に我々は、TDM により超早産児におけるカフェイン中毒発症の原因を解明し、血中濃度と合併症及び神経学的予後との関係性を明らかにすることを喫緊の課題としている。

2. 研究の目的

- 1) 超早産児への TDM による血中濃度と糸球体濾過量の相関関係を調べる。
 - 2) 中毒濃度を来した児の合併症と、1 歳半及び 3 歳での神経学的発達を調べる。
- 以上の結果から、中毒濃度が糸球体濾過量の低さに起因するかを明らかにし、神経学的発達への影響を調査することで、超早産児への適正な投与方法の作成を最終的な目標とする。

3. 研究の方法

当院での超早産児の年間出生数は 10 例程度であり 3 年で合計 30 例を目標に血中濃度と以下の ~ の関係を調べる。また、在胎 28 週以上の児でも同様の手法を用いて検証を行い、超早産児の結果と比較することで、中毒濃度の原因が「糸球体濾過量の差」によるものかをより明らかにする。

投与薬剤：レスピア®（カフェインクエン酸塩注射液・経口服液、ノーベルファーマ）

投与量：カフェインクエン酸塩として初回量：20 mg/kg/d (div)、維持量：5-10 mg/kg/d (iv)
[カフェイン血中濃度測定]

・測定時期：初回投与後の 24 時間後、2 日後、5 日後、8 日後、15 日後

・測定方法：高速液体クロマトグラフィー（Shimadzu, Kyoto, Japan）

・サンプル採取：黄疸測定のために採血した残血清を使用する

糸球体濾過量

・糸球体濾過量の指標：血清クレアチニン(Cr)とシスタチン C(CysC) を測定する。

・測定時期：生下時（臍帯動脈） カフェイン投与直前、投与 8 日後

・血中濃度と Cr 値及び CysC 値の相関関係を投与量毎に比較する（右下図参照）。

副作用頻度及び合併症

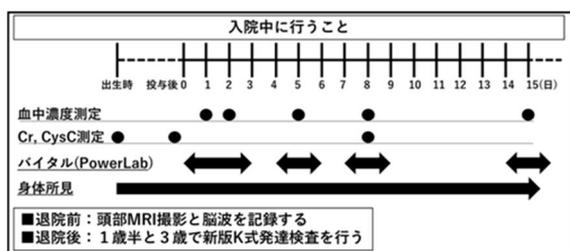
・心拍数、血圧（観血的又は非観血的）、呼吸回数、動脈血酸素飽和度を PowerLab（バイオリサーチセンター社）を用いて連続記録し、身体所見と併せてカフェイン投与期間中の副作用（頻脈、高血圧、嘔吐など）の出現頻度を調べる。定期の血中濃度測定時以外に副作用及び合併症と思われる所見が出現した時は、血中濃度測定を随時検討する。

・また、無呼吸発作頻度を同時に記録することで、「無呼吸発作の抑制効果があり副作用を認めない」血中濃度の検証を行う。

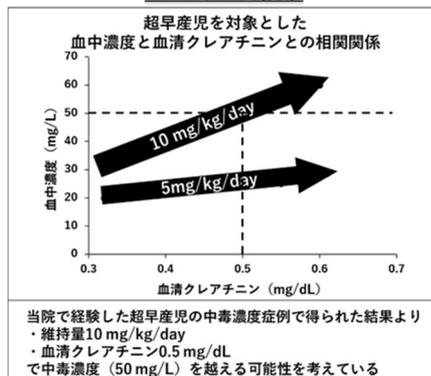
神経学的予後評価

・退院時：頭部 MRI、脳波検査

・退院後：新版 K 式発達検査（1 歳半、3 歳）



予想される結果



4. 研究成果

対象となった症例は 24 例（在胎 27 ± 2.9 週、体重 991 ± 297g）で、総検体数は 272 だった。体重当たりの投与量と血中濃度の間には正の相関関係を認め（ $p < 0.05$, $r = 0.72$ ）（図 1） 投与量が 8 mg/kg 以上の際の血中濃度（ 38.2 ± 9.9 mg/dL）は投与量が 8mg/kg 未満の際の濃度（ 23.3 ± 5.1 mg/dL）と比較して、有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。投与量 8 mg/kg 未満の際は 93%（151/163）が有効濃度内を示したが、投与量 8 mg/kg 以上の際は 77%（84/109）が有効濃度を越え、15%（16/109）が中毒濃度を越えた。中毒濃度を越えた検体の投与量は 10.0 ± 1.3 mg/kg で、投与量 9 mg/kg 以上の際は 17%（11/63）、10mg/kg 以上の際は 23%（7/30）で中毒濃度を越えた。在胎週数別に解析すると、維持投与量 8 mg/kg/day 未満での検体のうち在胎 28 週末満の検体では 83%（71/83）が有効濃度内であり、在胎 28 週以上では 100%（80/80）が有効濃度内であった。

維持投与量 8mg/kg/day 未満では、中毒濃度を越える症例はいなかった。維持投与量 8mg/kg/day 以上での検体のうち在胎 28 週末満の検体では 72%（49/68）が有効濃度を越え、13%（9/68）が中毒濃度を越えた。一方、在胎 28 週以上の検体では 85%（35/41）が有効濃度を越え、17%（7/41）が中毒濃度を越えた。また、中毒濃度を来した検体は在胎週数、出生体重及び血清クレアチニンに関係なく、8mg/kg/day 以上の投与日数が長い程中毒濃度になるリスクが高いことが判明した（表 1）。なお、中毒濃度を越えた症例は明らかな中毒症状を認めなかった。

長期神経学的評価のために在胎週数 28 週以上で出生体重 1500g 未満の児を対象として、投与量 8mg/kg/day 以上を 1 週間以上投与した群とそれ以下の群で 3 歳の神経学的発達検査（新版 K 式発達検査）を比較した。前者で認知機能低下を認める割合が有意に高い結果となった（図 2. 66% vs 9%）。

これらの結果から、カフェインの投与量増量は 3 歳時の認知機能低下に関与している可能性があり、今後はカフェイン血中濃度上昇により早産児脳に何が起きているかを脳循環酸素代謝モニタリングや神経活動を用いて評価する研究を計画している。

図1. カフェイン投与量と血中濃度

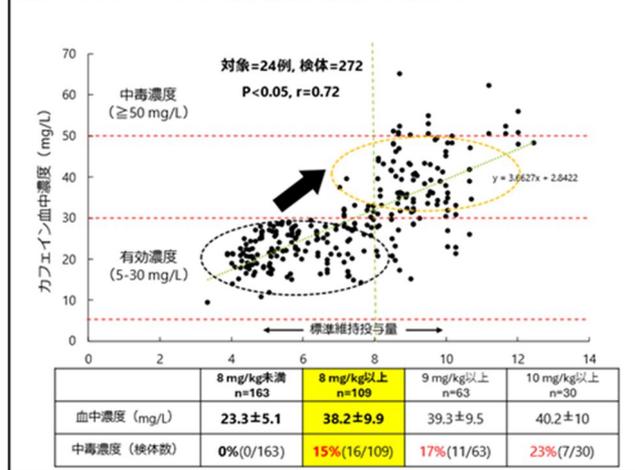
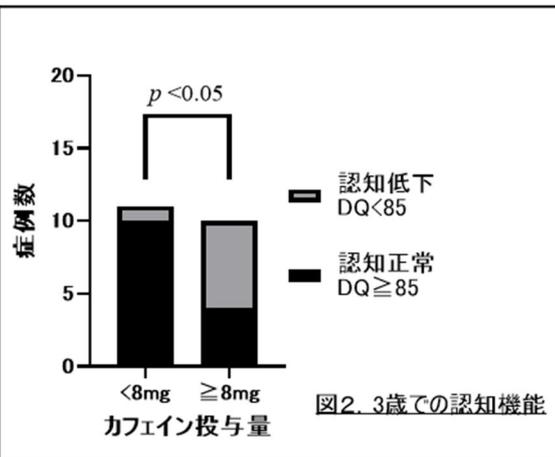


表1. 維持投与量8 mg/kg/day以上の有効濃度検体と中毒濃度検体の比較

	維持量8 mg/kg/day以上 (n=109)		
	有効濃度 (n=25)	中毒濃度 (n=16)	p値
在胎週数 (週)	25.6 ± 2.5	26.3 ± 1.9	0.08
出生体重 (g)	741 ± 197	801 ± 150	0.10
血清クレアチニン (mg/dL)	0.51 ± 0.27	0.55 ± 0.14	0.59
測定時の日齢 (日)	38 ± 23	22 ± 11	<0.05
投与日数 (日) (8mg/kg/day以上の)	4.8 ± 2.6	8.7 ± 3.8	<0.05

(mean ± SD)

日齢早くから投与、8mg/kg/day以上の投与日数が長い
⇒中毒濃度のリスクになる



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sugino Masashiro, Kuboi Toru, Noguchi Yuta, Nishioka Katsufumi, Tadatomo Yoko, Kawaguchi Nana, Sadamura Takaaki, Nakano Akiko, Konishi Yukihiro, Koyano Kosuke, Nakamura Shinji, Okada Hitoshi, Itoh Susumu, Kusaka Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Serum caffeine concentrations in preterm infants: a retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-37544-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 杉野政城、宮本貴和子、只友蓉子、高田幸成、川口菜奈、定村孝明、中野彰子、久保井徹
2. 発表標題 カフェイン維持投与量の増量は早産児に有益な結果をもたらすか
3. 学会等名 第67回 日本新生児育成医学会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉野政城、宮本貴和子、岡本夏海、只友蓉子、高田幸成、川口菜奈、定村孝明、久保井徹、岡田仁、伊藤進、日下隆
2. 発表標題 早産児無呼吸発作に対するカフェイン療法中の血中濃度モニタリング
3. 学会等名 第77回 国立病院総合医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉野 政城
2. 発表標題 佐多フェローシップキングスカレッジプログラム留学報告
3. 学会等名 第66回 日本新生児育成医学会・学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 杉野 政城
2. 発表標題 臨床と基礎からせまる安全なカフェイン投与量設計
3. 学会等名 第3回 新生児基礎・トランスレーショナル研究会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 杉野政城、明石未来、梅田真洋、新居広一郎、定村孝明、中野彰子、久保井徹、岡田仁、伊藤進、日下隆
2. 発表標題 カフェインクエン酸塩の最大維持量投与とカフェイン血中濃度
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉野政城、横田崇之、川口菜奈、新居広一郎、定村孝明、中野彰子、久保井徹、岡田仁、伊藤進、日下隆
2. 発表標題 早産児無呼吸発作に対するカフェイン投与時に血中濃度モニタリングは必要か？
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masashiro Sugino, Takayuki Yokota, Nana Kawaguchi, Koichiro Nii, Takayuki Sadamura, Akiko Nakano, Toru Kuboi, Shinji Nakamura, Hitoshi Okada, Susumu Itoh, Takashi Kusaka
2. 発表標題 Should caffeine blood concentrations be monitored in preterm infants during caffeine administration for apnea of prematurity? A pilot study
3. 学会等名 Pediatric Academic Society 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masashiro Sugino
2. 発表標題 Should caffeine blood concentrations be monitored in preterm infants during caffeine administration for apnea of prematurity? A pilot study
3. 学会等名 The 22nd Annual Pediatric Meeting of National Child Health 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉野政城、野口裕太、只友蓉子、川口菜奈、定村孝明 中野彰子、久保井徹 岡田仁、伊藤進、日下隆
2. 発表標題 早産児無呼吸発作に対するカフェイン療法中の血中濃度モニタリングの必要性
3. 学会等名 第48回日本小児臨床薬理学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------