

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

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

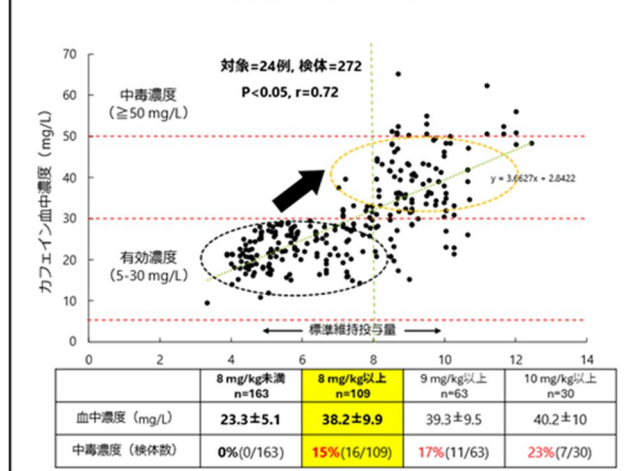


表1. 維持投与量 8 mg/kg/day 以上での有効濃度検体と中毒濃度検体の比較

	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 以上での)	4.8 ± 2.6	8.7 ± 3.8	<0.05

(mean ± SD)

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

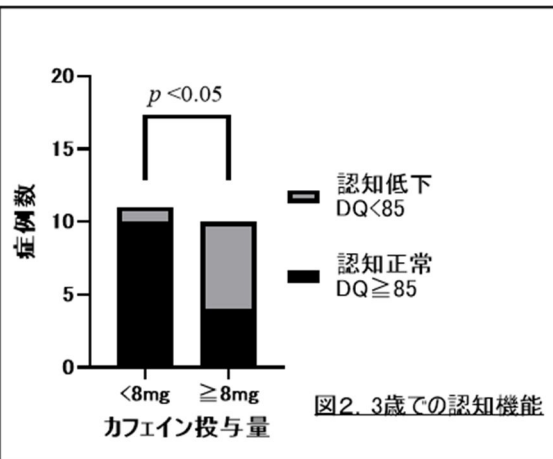


図2. 3歳での認知機能

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 Yukihiko, 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 日本新生児成育医学会・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 日本新生児成育医学会・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
---------	---------