

氏名	ながさと あかね 長郷 あかね		
学位の種類	博士（薬学）		
報告番号	乙第 1946 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	未熟児無呼吸発作に対するカフェインの有効性および安全性の検討		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	神村 英利
	(副 査) 福岡大学	教授	今給黎 修
	福岡大学	准教授	緒方 憲太郎
	福岡大学	准教授	巴山 忠

内 容 の 要 旨

わが国における新生児医療は日々発展を遂げており、新生児死亡率の低さは世界の中でもトップレベルであるが、新生児死亡率の減少に伴い、ハイリスク児の新生児集中治療室（NICU）への入院数が増加している。また、新生児期は最も生命の危険に晒される時期であり、新生児医療は極めて特殊性の高い分野であるため、高い専門性を持つ医療従事者の協働が必要である。NICU に入室する児は低出生体重児や先天性疾患を持つ児が多く、大部分は薬物治療を必要とする。体重が非常に小さく、薬剤の投与量が微量であり、さらに生体機能や臓器機能が未熟であることから、高度な医療が求められ、薬剤師が果たす役割も大きい。新生児領域に関する事柄は明らかとなっていない部分も多く、添付文書に新生児への用法用量などが記載されていないものも多いため、安全でより良い薬物治療を実現するためには、薬剤師がチーム医療に積極的に参画することが重要である。

早産児や低出生体重児は、様々な合併症を呈することも多く、また、状態も変化しやすいため、患者の状態に合わせた薬物治療を実践しなければならない。早産児、特に未熟児や低出生体重児における一般的な問題の 1 つとして無呼吸発作が挙げられる。神経系や呼吸調節系の未熟性が原因で起こる未熟児無呼吸発作は、低酸素や徐脈を引き起こし、心拍数や酸素飽和度の変化をもたらすだけでなく、脳やその他諸臓器の障害、神経発達上の予後に影響を及ぼす危険性があるため、適切な管理が重要とされる。未熟児無呼吸発作に対しては、薬物療法として一般的にテオフィリンやカフェインなどのメチルキサンチン系薬が使用されているが、本研究では、メチルキサンチン系薬の中でもカフェインに焦点をあて、未熟児無呼吸発作に対するカフェインの有効性および安全性について検討を行った。

第1章 未熟児無呼吸発作に対するカフェインとアミノフィリンの有効性及び安全性に関する比較検討

未熟児無呼吸発作に対する薬物療法として、海外ではカフェインが第一選択薬として使用されている。わが国においては従来より、アミノフィリンおよびテオフィリンが使用されてきたが、2014年12月よりカフェイン製剤が販売開始となった。福岡大学病院(以下、当院)でも2015年7月よりアミノフィリン製剤に替わり、カフェイン製剤が使用されている。そこで、従来用いられていたアミノフィリン製剤を対照に、カフェインの有効性及び安全性について検討を行った。

その結果、無呼吸発作の改善率に有意な差は認められなかった(表1)が、カフェインのほうが速やかに改善し、効果が持続する傾向がみられた。

表1 The Number of Improved Patients Regarding Apnea Episodes Each Day from Day 1 to Day 10

Day	All evaluation subjects of efficacy			i.v. at first dose ^{a)}		
	A group (n = 16)	C group (n = 21)	p-value	A group (n = 9)	C group (n = 17)	p-value
1	12	17	0.705	6	13	0.663
2	14	16	0.675	7	12	1.000
3	14	20	0.568	7	16	0.268
4	12	17	0.705	7	14	1.000
5	14	19	1.000	7	16	0.268
6	14	18	1.000	7	14	1.000
7	13	19	0.634	6	15	0.302
8	13	21	0.072	7	17	0.111
9	12	20	0.144	5	16	0.035*
10	13	21	0.072	7	17	0.111

Improved patients were identified as infants who had a $\geq 50\%$ reduction in the number of apnea episodes from baseline. The data were analyzed by Fisher's exact test.

a) The cases in which route of administration at first dose was i.v. among the evaluation subjects of efficacy.

*p-value < 0.05, A group : the aminophylline group, C group : the caffeine group, i.v. : intravenous.

また、有害事象により薬剤を減量・中止した割合に有意な差は認められなかったが、薬剤起因性が疑われる腹部膨満の発現率が、アミノフィリン群において有意に高かった。

以上のことから、カフェインはアミノフィリンと同等の有効性を有しており、安全性において優れている可能性が示唆された。

第2章 在胎週数28週未満の未熟児無呼吸発作患者に対するカフェインの有効性および安全性の検討

カフェイン製剤であるレスピア®静注・経口液の添付文書には、投与経験がないことを理由に、「在胎週数28週未満（投与時）の早産児に対する有効性および安全性は確立していない」と記載されているが、第1章での研究では、在胎週数28週未満の児も含まれており、臨床現場においては、そのような児に対してもカフェインが使用されていることがわかった。そこで、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児に対するカフェインの有効性および安全性を、在胎週数28週以上の児と比較することにより検討した。

その結果、28週以上群において無呼吸発作の改善率が有意に高く（図1、ログランク検定； $p < 0.05$ ）、投与早期から無呼吸発作の改善を認めた一方、28週未満群では効果発現にやや時間を要した。しかし、各日において無呼吸発作の改善を認めた症例の割合は、投与3日目以降（投与6日目を除く）、有意な差は認められなかった（図2）。

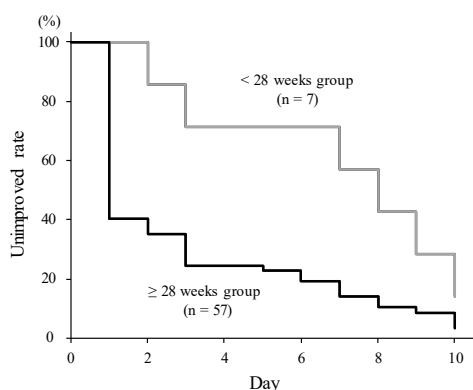


図1 Transition of unimproved rate in apnea attacks

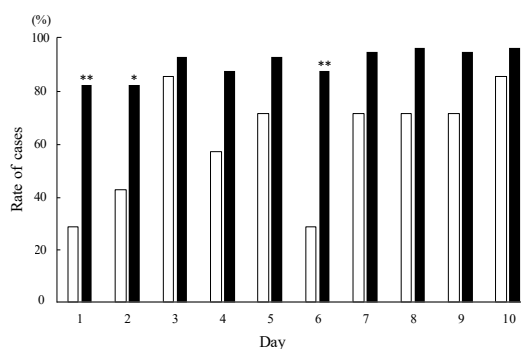


図2 Transition in the percentage of cases that showed "improvement" on each day

□ < 28 weeks group ■ ≥ 28 weeks group.
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$, Fisher's exact test.

また、有害事象によりカフェインを減量・中止した割合やカフェインが原因として疑われる有害事象の発現率に有意な差は認められなかった。

以上のことから、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児は、在胎週数28週以上の児と比較して、効果発現までにやや時間を要するものの、おおむね同等の有効性および安全性を有していることが示唆された。

第3章 出生体重別にみた未熟児無呼吸発作患者に対するカフェインの有効性および安全性の検討

未熟児無呼吸発作は在胎週数が短く、出生体重が小さいほど起こりやすいと言われている。在胎週数に関しては、第2章において検討を行ったところであるが、前述のように、未熟児無呼吸発作の発現には、出生体重も関連していることが報告されていることから、在胎週数だけでなく、出生体重も考慮した治療およびモニタリングが必要であると考えられる。そこで、出生体重を基に対象患者を3群に分類し、カフェインの有効性および安全性について検討を行った。

その結果、ELBW群、VLBW群およびLBW群の間において、無呼吸発作の改善率に有意な差が認められた(図3, ログランク検定; $p < 0.01$)。また、各日における改善症例の割合は、LBW群において高かった一方、ELBW群ではばらつきを認め、最も低い割合であった(図4)。人工呼吸器の使用や酸素療法などの呼吸補助を行っていた症例の割合は、ELBW群において最も高く、呼吸管理とカフェイン療法の併用が行われていたことが明らかとなった。

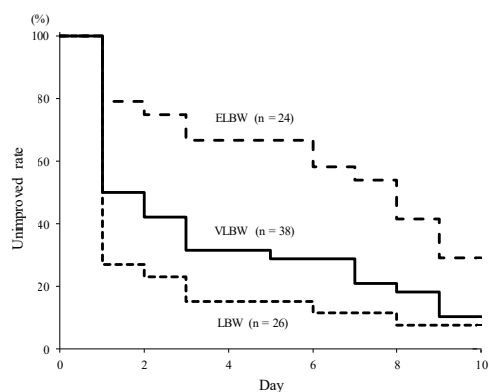


図3 Transition of unimproved rate in apnea attacks

ELBW : extremely low birth weight, VLBW : very low birth weight, LBW : low birth weight.

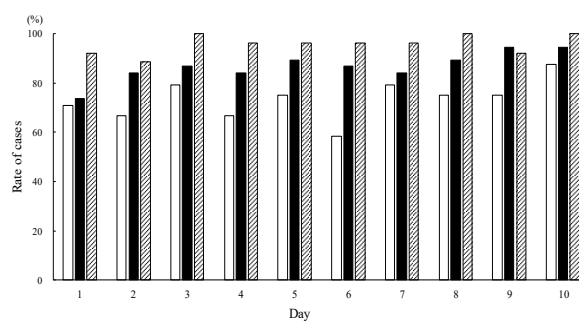


図4 Transition in the percentage of cases that showed "improvement" on each day

□ELBW group ■VLBW group ▨LBW group.

The data were analyzed by Fisher's exact test.

ELBW : extremely low birth weight, VLBW : very low birth weight, LBW : low birth weight.

有害事象に関しては、出生体重が小さいほど発現率が高かったものの、有害事象によりカフェインを減量・中止した割合やカフェインが原因として疑われる有害事象の発現率に有意な差は認められなかった。

以上のことから、出生体重が大きいほど効果発現を認めやすい傾向にあり、有害事象の発現率はELBW児において高いものの、薬剤起因性の有害事象の発現は多くないことが示唆された。

第4章 未熟児無呼吸発作に対するカフェイン治療の血中カフェイン濃度による評価

カフェインは治療域と中毒域の血中濃度幅が広く、副作用の発現リスクが相対的に低いことから、薬物血中濃度モニタリング (TDM) は必ずしも必要でないとされている。当院においても定期的な TDM は行われておらず、血中カフェイン濃度に関しては不明であった。そこで、血中カフェイン濃度を測定し、血中カフェイン濃度と臨床効果および安全性の関連について検討を行った。

各種因子について 2 群比較を行った結果、在胎週数、投与開始時の修正週数、出生体重、投与開始時の体重、あるいは投与開始時の生後日数において、血中カフェイン濃度に有意な差は認められなかった (表 2)。第 2 章や第 3 章での結果、あるいは生後早期に開始したほうがカフェインの有益性が高いとする先行研究の結果を考慮すると、カフェインの効果は発育の程度、あるいは投与開始時期に左右されることが示唆された。血中カフェイン濃度と臨床効果の関連については、発育が良い児において無呼吸発作の改善がより認められたが、血中カフェイン濃度およびカフェインとその代謝物 (テオフィリンおよびパラキサンチン) を合わせた血中のモル濃度は有意に低く (図 5)、カフェインの代謝および排泄が速やかであった可能性が示唆された。

表 2 項目別 2 群比較における各群の中央値 (範囲) および各採血時点の p 値

	中央値 (範囲)	p 値			
		投与前	投与1日目	投与5日目	投与10日目
在胎週数					
30週未満群	28.3 (26.4-29.7) 週	0.78	0.91	0.88	0.64
30週以上群	31.8 (30.0-35.6) 週				
投与開始時の修正週数					
30週未満群	28.6 (27.0-29.1) 週	0.99	0.44	0.06	0.32
30週以上群	31.65 (30.0-35.9) 週				
出生体重					
1500 g未満群	1193 (1005-1495) g	0.97	0.43	0.64	0.19
1500 g以上群	1923 (1539-2277) g				
投与開始時の体重					
1500 g未満群	1155 (902-1475) g	0.98	0.92	0.64	0.19
1500 g以上群	1889 (1520-2147) g				
投与開始時の生後日数					
生後3日未満群	1 (0-2) 日	0.05	0.28	0.10	0.05
生後3日以上群	4 (4-11) 日				
Apgar score 1分値					
7点未満群	3.5 (3-6) 点	0.10	0.07	0.70	0.85
7点以上群	8 (8-9) 点				
Apgar score 5分値					
7点未満群	5 (5-6) 点	0.18	0.27	0.17	0.05
7点以上群	9 (7-10) 点				

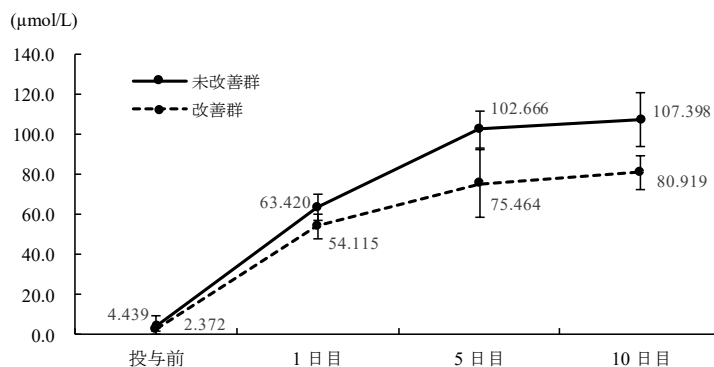


図5 カフェインと代謝物（テオフィリン，パラキサンチン）を合わせた血中のモル濃度の推移

Values are the mean.

また，血中カフェイン濃度と安全性の関連については，カフェインが原因として疑われる有害事象が発現した症例の血中カフェイン濃度は治療域（5～30 μg/mL）内であり，かつ早期の回復を認めた．血中カフェイン濃度が 30 μg/mL を超える症例においても，カフェインが原因として疑われる有害事象は認められなかった．

以上のことから，カフェインの効果は血中カフェイン濃度よりも，発育の程度が大きく，生後早期に投与を開始したほうが得られやすいことが示唆され，発育の程度が大きな児のほうが，カフェインの代謝および排泄が速やかである可能性が示された．また，カフェイン製剤であるレスピア®静注・経口液の添付文書の用量範囲内では，安全に投与することが可能であることが示された．

総括

本研究により，未熟児無呼吸発作に対するカフェインの有効性および安全性を多角的に検証することができた．未熟児の生存率が高まってきている近年においては，新生児領域における研究は非常に重要かつ不可欠であると言える．しかし，新生児領域における研究報告は少ないのが現状であり，日常的に使用されているカフェインについての検討を行った本研究の知見は，新生児に対する薬物治療の質の向上に寄与できるものであり，非常に有用であると思われる．

審査の結果の要旨

わが国における新生児医療は日々発展を遂げており、新生児死亡率の低さは世界中でもトップレベルであるが、その反面で、ハイリスク児の新生児集中治療室 (NICU) への入院が増えている。NICU に入院する児は低出生体重や先天性疾患を有していることが多く、そのような児の薬物投与量は微量であり、また、生体機能や臓器機能が未熟であることから、高度な医療が求められる。しかしながら、医薬品添付文書に新生児の用法用量などが記載されていないことが多い。

早産児の無呼吸発作は、神経系や呼吸調節系の未熟性が原因で発症し、低酸素や徐脈を引き起こし、心拍数や酸素飽和度の変化をもたらすだけでなく、脳やその他諸臓器の障害、神経発達上の予後に影響を及ぼす危険がある。その薬物療法には、主にメチルキサンチン系薬が使用される。そこで、本研究では、メチルキサンチン系薬であるカフェインに焦点を当て、未熟児無呼吸発作に対する有効性と安全性を検討した。

第 1 章では、未熟児無呼吸発作に対するカフェインの有効性と安全性をアミノフィリンと比較した。アミノフィリンはメチルキサンチン系薬のテオフィリンを含有し、新生児無呼吸発作の第一選択薬であるが、1 日 2 回投与であり、また、薬物血中濃度モニタリングが必要で、取り扱いが煩雑な薬剤である。一方、カフェインは 1 日 1 回投与で、薬物血中濃度モニタリングは不要であり、アミノフィリンに比べて取り扱いが簡便である。2014 年 7 月～2016 年 6 月に福岡大学病院（以下、当院）の NICU または growing care unit (GCU) に入院してアミノフィリンあるいはカフェインが投与された未熟児の臨床データを比較して、両剤の有効性は同等であることを証明した。また、アミノフィリン投与群で腹部膨満の発現率が有意に高いことから、カフェインのほうが安全性は高い可能性を示唆した。

第 2 章では、在胎週数 28 週未満の未熟児無呼吸発作に対するカフェインの有効性と安全性を検証した。カフェインの添付文書には「在胎週数 28 週未満の早産児に対する有効性と安全性は確立されていない」と記載されているが、実臨床ではやむを得ず使用されている。そこで、2015 年 7 月～2017 年 12 月に当院の NICU または GCU に入院してカフェインが投与された児の臨床データを解析したところ、在胎週数 28 週以上児に比べて 28 週未満児では効果の発現が若干遅れるが、有効性と安全性に有意な差がないことを見出した。

第3章では、出生体重別にカフェインの有効性と安全性を検討した。未熟児無呼吸発作は出生体重が小さい児で起こりやすいとされており、そこで2015年7月～2018年12月に当院NICUまたはGCUに入院してカフェインが投与された児を出生体重で1000g未満(ELBW群)、1000～1500g(VLBW群)、1500～2500g(LBW群)で分け、それぞれの臨床データを比較したところ、出生体重が大きいほどカフェインの効果が発現しやすく、3群間で無呼吸発作の改善率に有意な差があることを見出した。また、有害事象の発現率はELBW児において高いものの、出生体重が小さな児においてもカフェインの投与は可能であることを示した。

第4章では、カフェインとその代謝物の血中濃度測定法を確立した上で、本剤の有効性と安全性に及ぼす薬物血中濃度の影響について検討した。その結果、在胎週数、投与開始時の修正週数、出生時または投与開始時の体重および投与開始時の生後日数において、カフェインとその代謝物の血中濃度に有意な差はなく、本剤の効果は発育の程度、あるいは投与開始時期に左右されることを見出した。また、有害事象が発現した症例の血中カフェイン濃度は治療域内(治療域5～30 µg/mL)で、一方、血中カフェイン濃度が30 µg/mLを超える症例においては有害事象が認められなかった。以上のことから、未熟児においてもカフェインの血中濃度モニタリングは必須ではないことを明らかにした。

未熟児の生存率が高まってきている近年においては、新生児の薬物療法に関する研究は非常に重要かつ不可欠であるが、今のところ報告は少ない。したがって、未熟児無呼吸発作に対して日常的に使用されているカフェインの有効性と安全性を多角的に検討した本研究は、新生児に対する薬物治療の質の向上に寄与するものであり、非常に有効であると考えられる。これら一連の研究成果を記述した本論文は学位論文としての確であると判定した。併せて、これまでの研究業績、公聴会審査における申請者の発表および質疑応答に鑑み、学位を授与するに応分の能力を有すると結論した。