

福岡大学博士論文

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

Study of the Efficacy and Safety of Caffeine  
for Apnea of Prematurity

2021 年度

長郷 あかね  
Akane Nagasato

## 目次

序論 .....	1
<b>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</b>	
緒言 .....	4
方法 .....	4
1. 対象患者 .....	4
2. 調査項目 .....	5
3. 評価方法 .....	5
4. 統計解析 .....	5
5. 倫理的配慮 .....	5
結果 .....	6
1. 患者背景 .....	6
2. 有効性の評価.....	6
3. 安全性の評価.....	7
考察 .....	7
図表 .....	11
<b>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及び安全性の検討</b>	
緒言 .....	15
方法 .....	15
1. 対象患者 .....	15
2. 調査項目 .....	16
3. 評価方法 .....	16
4. 統計解析 .....	16
5. 倫理的配慮 .....	17

結果 .....	17
1. 患者背景 .....	17
2. 有効性の評価.....	17
3. 安全性の評価.....	18
考察 .....	18
図表 .....	22

### 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

緒言 .....	26
方法 .....	26
1. 対象患者 .....	26
2. 調査項目 .....	27
3. 評価方法 .....	27
4. 統計解析 .....	27
5. 倫理的配慮 .....	28
結果 .....	28
1. 患者背景 .....	28
2. 有効性の評価.....	28
3. 安全性の評価.....	29
考察 .....	29
図表 .....	33

### 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

緒言 .....	37
方法 .....	37
1. 対象患者 .....	37
2. 調査項目 .....	38
3. カフェインの分析方法.....	38

3-1. 抽出方法	
3-2. 機器分析条件	
3-3. キャリブレーション	
4. 血中カフェイン濃度の測定条件.....	39
5. 無呼吸発作および有害事象の評価方法.....	39
6. 統計解析 .....	40
7. 倫理的配慮 .....	40
結果 .....	40
1. 患者背景 .....	40
2. カフェインの血中濃度解析.....	40
2-1. 項目別の2群比較	
2-2. 無呼吸発作の改善に関する2群比較	
2-3. 有害事象と血中カフェイン濃度	
考察 .....	42
図表 .....	46
総括 .....	50
謝辞 .....	54
引用文献 .....	55

## 序論

わが国における新生児医療は日々発展を遂げており、1000 出生あたりの新生児死亡数で表される新生児死亡率は 2020 年では 0.8 台と、そ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。<sup>1,2)</sup> 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。

薬剤師業務に関しては、平成 24 年度の診療報酬改定において、病棟薬剤業務実施加算が新設され、病棟に専任薬剤師を配置することが条件の 1 つとされた。さらに、平成 28 年度の診療報酬改定では、急性期医療を担う病棟におけるチーム医療の推進を図るため、NICU を含む特定集中治療室などでの薬剤師業務に対する加算が増設された。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。当初、NICU に薬剤師が配置されている施設は少なかったが、近年は増加してきており、薬の専門家としての薬剤師の活躍の場も広がってきている。

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。<sup>3,4)</sup> 新生児期には、正常時でも呼吸が深くなったり浅くなったりし、短時間呼吸が停止することがある（周期性呼吸）が、無呼吸は一般的に、20 秒以上の呼吸停止、または 20 秒未満でも徐脈や酸素脱飽和、チアノーゼを伴うものと定義される。<sup>3,5,6)</sup> 新生児における無呼吸は、神

経系や呼吸調節系の未熟性（未熟児無呼吸）のほか，中枢神経系の異常や呼吸器疾患，代謝異常，感染症，頭蓋内病変などの二次性的原因によって起こる。<sup>7-11)</sup> 未熟児無呼吸発作は，低酸素や徐脈を引き起こし，<sup>12)</sup> 心拍数や酸素飽和度の変化をもたらす<sup>8)</sup> 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<sup>9,13)</sup> 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，持続的気道陽圧法，人工換気療法，薬物療法などが行われている<sup>13-15)</sup> が，薬物療法としては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。<sup>7, 16, 17)</sup> 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。カフェインは，アデノシン受容体阻害作用およびホスホジエステラーゼ阻害作用などを有しており，延髄呼吸中枢興奮作用や呼気誘発反射の増強作用，末梢化学受容体増強作用などにより，呼吸促進作用を示すと考えられている。

第1章では，未熟児無呼吸発作の治療薬として，2014年にカフェイン製剤がわが国において新たに承認され，福岡大学病院（以下，当院）でも使用が開始されたことを受けて，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および安全性を後方視的に検討した。

第2章では，カフェイン製剤（レスピア®静注・経口液）の添付文書には，「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」と記載されているものの，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に着目し，在胎週数28週以上の児を対照に，在胎週数28週未満の児におけるカフェインの有効性および安全性を後方視的に検討した。

第3章では，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おり，<sup>3, 13, 18)</sup> 出生体重と有効性および安全性の関連を検証するため，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を後方視的に検討した。

第4章では，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

ており、<sup>7,19-21)</sup>したがって、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と臨床効果および安全性の関連は不明であったことから、血中カフェイン濃度を測定し、それらについて検討した。

## 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および安全性 に関する比較検討

### 緒言

メチルキサンチン的一种であるテオフィリンやカフェインは、未熟児無呼吸発作に対する治療薬として広く使用されており、<sup>21,22)</sup>なかでもカフェインは、小児における必須医薬品リストである WHO「Model List Essential Medicines for Children (第5版)」にも新生児に対する治療薬として記載されている。<sup>23)</sup>わが国においては従来より、未熟児無呼吸発作に対して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、これらの薬剤は有効血中濃度域が狭く、頻脈や腹部膨満などの副作用が出やすいと報告されている。<sup>10,24)</sup>また、テオフィリンが1日2~3回投与であるのに対し、カフェインは1日1回投与が可能であるという利点もある。<sup>20)</sup>わが国でもカフェイン製剤が2014年12月より販売開始となり、当院でも2015年7月よりアミノフィリン製剤に替わり、カフェイン製剤であるレスピア<sup>®</sup>静注・経口液が使用されている。わが国において、カフェイン製剤販売開始後の実臨床での使用状況に関する報告はない。そこで、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および安全性に関して調査を実施し、両剤の比較検討を行った。

### 方法

#### 1. 対象患者

2014年7月1日から2016年6月30日の期間(以下、対象期間)に、当院総合周産期センター-neonatal intensive care unit (NICU) および growing care unit (GCU) 入院中にアミノフィリン製剤(アプニション<sup>®</sup>静注またはネオフィリン<sup>®</sup>原末)またはカフェイン製剤(レスピア<sup>®</sup>静注・経口液)の投与を受けた患者を対象とした。該当患者のうち、両剤を使用し



た患者，転院患者，2014年7月1日以前より投与を開始または2016年6月30日を超えて投与を継続した患者および薬剤の投与が1日のみであった患者は除外した。

## 2. 調査項目

診療録を基に後方視的に，対象患者の性別，在胎週数，出生体重，Apgar score（1分値，5分値），サーファクタント投与の有無，投与開始時の修正週数，総投与日数，最大維持投与量，初回投与経路，静脈内投与から経口投与への切り替えの有無および静脈注射の投与日数を調査した。また，無呼吸発作回数および有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低Na血症）の頻度を調査した。

## 3. 評価方法

アミノフィリンまたはカフェインの投与開始日を0日目とし，0日目または投与開始前日のうち，無呼吸発作回数が多いほうをベースラインとして，投与1～10日目までの各日における無呼吸発作回数が，ベースラインより50%以上減少した場合を「改善」と判定した。また，観察期間中に発現した有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低Na血症）のうち，アミノフィリンまたはカフェインに因ることが診療録に記載してあるケースおよび薬剤起因性の可能性が高いと判定されたケースを集計した。

## 4. 統計解析

統計解析には対応のない $t$ 検定，Fisherの直接確率検定またはMann-Whitneyの $U$ 検定を用いた。なお，危険率（ $p$ ）5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い，福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した。（整理番号16-11-08）

## 結果

### 1. 患者背景

対象患者は、アミノフィリン投与群（以下、A群）が28例（該当患者34例のうち転院患者2例、対象期間外の投与を含む患者3例、薬剤の投与が1日のみであった患者1例の合計6例を除外）、カフェイン投与群（以下、C群）が34例（該当患者54例のうち両剤を使用した患者3例、転院患者8例、対象期間外の投与を含む患者9例の合計20例を除外）であった。患者背景を表1に示す。性別、在胎週数、出生体重、Apgar score（1分値、5分値）、サーファクタント投与の有無のいずれにおいても、両群間に有意な差は認められなかった。薬剤投与に関して、投与開始時の修正週数および総投与日数において、両群間に有意な差は認められなかった。また、最大維持投与量の平均はそれぞれ、A群3.2 mg/kg/日およびC群6.4 mg/kg/日と両群ともに添付文書上の用量範囲内であり、個々の患者においても、添付文書上の用量から大きく乖離した患者はいなかった。

### 2. 有効性の評価

0日目または投与開始前日に無呼吸発作を認めなかった患者を除外し、有効性の評価を行った患者はA群が16例、C群が21例であった。投与1～10日目に無呼吸発作が改善した患者の割合について、有効性の評価対象となった全例およびそのうち初回投与が静脈注射であったケースを表2に示す。無呼吸発作が改善した患者の割合は初回投与が静脈注射であったケースにおいて、投与9日目にC群で有意に高かった。投与3日目に改善した割合は、A群（全例87.5%、初回静脈注射77.8%）より、C群（全例95.2%、初回静脈注射94.1%）で高い傾向がみられ、以後も同様な傾向で推移した。無呼吸発作が改善した患者において、投与日毎の改善達成率はA群が全例 $81.9 \pm 5.5\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）および初回静脈注射 $73.4 \pm 7.8\%$ であったのに対して、C群は全例 $89.5 \pm 8.3\%$ および初回静脈注射 $88.2 \pm 10.0\%$ であった。無呼吸発作の改善がみられず投与中止となった症例

が、A 群において 1 例認められた。また、初回投与経路が静脈内であった患者の割合は、A 群と比べて C 群で高かった。静脈内投与から経口投与への切り替えおよび静脈注射の投与日数に関しては、両群間に有意な差は認められなかった（表 3）。

### 3. 安全性の評価

有害事象の発現率は A 群が 75.0 % (21/28 例)、C 群が 70.6 % (24/34 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった。有害事象により投与薬剤を減量または中止した症例が、A 群で 6 例 (21.4%)、C 群で 3 例 (8.8%) において認められたが、両群間に有意な差はなかった。また、有害事象の各項目に関して、両群ともに腹部膨満の発現率が高く、薬剤起因性が疑われる患者の割合は、C 群より A 群において有意に高かった。他項目に関しては、両群間に有意な差は認められなかった（表 4）。

### 考察

本研究では、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および安全性を後方視的に比較検討した。対象薬である経口アミノフィリン製剤のネオフィリン®原末は、未熟児無呼吸発作に対しては保険適応外であるが、同成分薬のアプニション®静注が保険承認されている。添付文書において 6 ヶ月未満の乳児はテオフィリンクリアランスが低く慎重投与となっているが、薬物血中濃度を用いたモニタリングが可能であり、また、低出生体重児および新生児に対する安全性は確立していないとされるが、これは使用経験が少ないことに基づくものである。以上のことから、当院ではレスピア®静注・経口液が採用されるまではネオフィリン®原末を使用していた。

本研究の結果、無呼吸発作の改善率に有意な違いはなかったが、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。また、薬剤起因性と疑われる腹部膨満の発現率は、アミノフィリンで有意に高かった。

カフェインは腸管吸収がよく、<sup>14,22)</sup> 作用発現が速い<sup>25,26)</sup> と言われている。また、本剤の血中半減期は長い(約 100 時間)。<sup>13,27)</sup> これらのことから、カフェインは未熟児無呼吸発作の治療において、速やかな効果発現と作用の持続が期待される薬剤である。本研究においても、投与 3 日目における無呼吸発作の改善達成率はカフェイン投与群のほうが高い傾向であり、以後も同様に推移した。なお、カフェイン投与群は本剤を静脈内投与した患者の割合が高かったことも、アミノフィリン投与群より無呼吸発作の改善達成が早かった要因と考えられる。レスピア®静注・経口液の添付文書では、初回投与は「通常、静脈内投与」と記載されているが、英国では経口での負荷投与も行われており、わが国においても初回投与を経口から行うことは可能であると考えられる。一方、カフェインの作用が持続的であることは、副作用を遷延させる可能性があるため、投与中止後もしばらくは有害事象の発現に注意する必要があると思われる。

メチルキサンチンはアデノシン受容体阻害薬として作用するが、アデノシンは種々の動物モデルにおいて、脳の ATP レベルを保ち、低酸素や虚血時に脳細胞を保護する働きがあることが報告されている。<sup>3, 28, 29)</sup> したがって、メチルキサンチンを使用することで、未熟児無呼吸発作に対して効果が期待できる一方、中枢神経系の有害事象が発現する可能性がある。

カフェインは、無呼吸発作の頻度や補助換気の必要性を低下させ、<sup>5, 30)</sup> 換気装置からの離脱を促進し、<sup>22,26)</sup> 抜管の成功率を上昇させる<sup>22,31)</sup> と報告されている。また、気管支肺異形成や動脈管開存症、未熟児網膜症の発現率を低下させ、<sup>22,28,29)</sup> さらに脳性麻痺、認知機能の成長遅延、神経発達障害の発現率を低下させる<sup>14, 28)</sup> との報告もある。このように、カフェインによる様々な効果が過去に報告されている。

本調査の対象であるアミノフィリンは、テオフィリンの難溶性を改善するために、テオフィリンにエチレンジアミンを加えたものであり、体内ではテオフィリンとして存在することから、無呼吸発作に対する効果はテオフィリンによると考えられる。

未熟児無呼吸発作に対するテオフィリンとカフェインを比較した海外の報告が多数あり、

Bhatia ら<sup>7)</sup>や Abdel-Hady ら,<sup>22)</sup>Gannon ら<sup>32)</sup>の報告において、テオフィリンとカフェインは、無呼吸の発症に対して同等の効果があると示されている。

一方、有害事象に関しては、カフェインの副作用として頻脈やびくつき（神経過敏）、易刺激性、高血糖、Na 減少、さらに不整脈や痙攣の可能性があるとされている<sup>21, 27, 33)</sup>が、これらの有害事象は、高用量の場合<sup>13, 22)</sup>や血漿中濃度が非常に高値の場合<sup>7, 16)</sup>において起こるとの報告もある。その他、体重減少率の増大が指摘されているが、これは一時的であり、投与 4 週以降はカフェイン未投与の児と成長に有意な差はないと言われている。<sup>14, 29)</sup>また、カフェインには重篤な短期的・長期的な有害事象はないとする報告<sup>7, 22, 34)</sup>や、カフェインはテオフィリンより有害事象が少ないとする報告<sup>4, 17, 25)</sup>が多数ある。本研究においても、薬剤起因性と疑われる腹部膨満の発現率は、アミノフィリン投与群と比べて、カフェイン投与群で有意に低かった。

本研究では、全例において therapeutic drug monitoring (TDM) が実施されていたわけではなく、有害事象が新生児特有の症候であるのか、または薬剤によるものであるのかの判断は難しいため、それらの症状には十分注意して投与を行わなければならないと考える。また、薬剤起因性の可能性が高い有害事象が発現した際は、TDM を実施して因果関係を明らかにするとともに、症状消失のための対応を行う必要があると考えられる。

本研究により、カフェインはアミノフィリンと比較して、有効性に有意な差はないものの、安全性において優れている可能性が示唆された。この結果は前述の海外からの報告と一致しており、<sup>4, 7, 17, 22, 25, 32, 34)</sup>カフェインの投与により、有効かつ安全な未熟児無呼吸発作の治療が可能であることが、わが国においても示された。これは、わが国におけるカフェイン製剤販売開始後の実臨床での初めての知見である。

本研究の限界は、無呼吸発作回数の調査に看護記録を用いたことである。当院 NICU および GCU では、全例にバイタルサインモニターを使用している。無呼吸発作は、バイタルサインモニターにて異常を示した際または看護師による児の観察によりカウントされ、看護記録に記録される。つまり、看護師が無呼吸と判断した回数も含まれるため、完全に客

観的とは言えない。しかし、この無呼吸発作回数のデータは担当医が児の呼吸状態を把握・判断する際に使用されており、重要な情報源である。

本研究では在胎週数 23～27 週の児が含まれていた。レスピア®静注・経口液の添付文書には、在胎週数 28 週未満の早産児に対する有効性および安全性は確立していないと記載されているが、実臨床では使用されており、特に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されるため、<sup>3, 13, 22)</sup> 今後はそのような児における有効性および安全性の検討が必要であると考えられる。

表 1 Characteristics of the Patients Investigated in This Study

	A group (n = 28)	C group (n = 34)	<i>p</i> -value
Male / Female	16 / 12	15 / 19	0.444 <sup>a)</sup>
Gestational age (week)	29.2 (23.7-35.9)	29.9 (23.9-34.1)	0.612 <sup>b)</sup>
Birth weight (g)	1164.5 (539-2443)	1214.0 (508-2377)	0.877 <sup>b)</sup>
Apgar score at 1 min	5 (0-9)	7.5 (1-9)	0.216 <sup>c)</sup>
Apgar score at 5 min	8 (2-10)	8 (4-10)	0.607 <sup>c)</sup>
Surfactant administration (yes / no)	15 / 13	14 / 20	0.444 <sup>a)</sup>
Corrected age at starting treatment (week)	30.7 (24.9-36.9)	31.2 (25.7-37.6)	0.387 <sup>b)</sup>
Number of days of administration (d)	47 (4-100)	42 (4-124)	0.446 <sup>b)</sup>

Continuous variable is the median (range).

a) Fisher's exact test, b) Unpaired *t*-test, c) Mann-Whitney *U*-test.

A group : the aminophylline group, C group : the caffeine group.

表 2 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 <sup>a)</sup>		
	A group (n = 16)	C group (n = 21)	<i>p</i> -value	A group (n = 9)	C group (n = 17)	<i>p</i> -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.



表 3 Characteristics of the Route of Administration

	A group	C group	<i>p</i> -value
All cases			
Route of administration at first dose (i.v. / p.o.)	10 / 18	26 / 8	0.002 <sup>a)</sup> **
Change i.v. to p.o. (yes / no)	9 / 1	25 / 1	0.484 <sup>a)</sup>
Number of days of i.v. (d)	4 (2-12)	4.5 (1-39)	0.118 <sup>b)</sup>
Evaluation subjects of efficacy			
Route of administration at first dose (i.v. / p.o.)	9 / 7	17 / 4	0.151 <sup>a)</sup>
Change i.v. to p.o. (yes / no)	8 / 1	16 / 1	1.000 <sup>a)</sup>
Number of days of i.v. (d)	4 (2-12)	5 (1-39)	0.131 <sup>b)</sup>

All cases include 28 infants in A group and 34 infants in C group. Evaluation subjects of efficacy include 16 infants in A group and 21 infants in C group. Continuous variable is the median (range).

a) Fisher's exact test, b) Unpaired *t* test.

\*\**p*-value < 0.01, A group : the aminophylline group, C group : the caffeine group, i.v. : intravenous, p.o. : per oral.

表 4 Adverse Events and Suspected Adverse Events Due to the Drug Administration

	A group (n = 28)	C group (n = 34)	<i>p</i> -value
Adverse events			
Yes	21	24	0.780
Dose reduction or discontinuation of the drug due to adverse events	6	3	0.277
Tachycardia	6	10	0.566
Abdominal distension	16	16	0.456
Hyperglycemia	8	7	0.557
Hyponatremia	14	14	0.610
Suspicion of of adverse events due to the drug			
Tachycardia	4	3	0.691
Abdominal distension	7	1	0.018*
Hyperglycemia	3	2	0.650
Hyponatremia	0	0	1.000

The data were analyzed by Fisher's exact test.

\**p*-value < 0.05, A group : the aminophylline group, C group : the caffeine group.

## 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

### 緒言

我々は第1章で、未熟児無呼吸発作の治療におけるカフェインとアミノフィリンの有効性および安全性に関する比較検討を行い、カフェインはアミノフィリンと比較して、有効性に有意な差はないものの、安全性において優れている可能性を示唆した。<sup>35)</sup> 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章の研究では在胎週数 28 週未満の児も含まれており、投与時の在胎週数が 28 週未満の早産児にもカフェインが使用されていることがわかった。<sup>35)</sup> 過去の研究においても、在胎週数 28 週未満の児にカフェインが投与されたケースが見られたが、わが国において在胎週数を基に、カフェインの有効性および安全性を比較した研究はない。そこで、投与時の在胎週数が 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。なお、本研究は第1章での研究<sup>35)</sup> のプロトコルに準じて実施した。

### 方法

#### 1. 対象患者

2015 年 7 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の期間に、当院の neonatal intensive care unit (NICU) または growing care unit (GCU) 入院中にカフェイン製剤（レスピア®静注・経口液）の投与を受けた患者を対象とした。該当患者のうち、カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者、転院患者、2017 年 12 月 31 日までにカフェインの投与が

終了しなかった患者およびその他の事由により調査項目を電子カルテより収集できなかった患者は除外した。

## 2. 調査項目

診療録を基に後方視的に、性別、在胎週数、出生体重、Apgar score（1 分値，5 分値），サーファクタント投与の有無，投与開始時の修正週数，総投与日数，最大維持投与量および初回投与経路を調査した。また，無呼吸発作回数および有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低 Na 血症）の頻度を調査した。

## 3. 評価方法

有効性の評価については，カフェインの投与開始日を 0 日目とし，0 日目または投与開始前日のうち，無呼吸発作回数が多いほうをベースラインとした。国内第Ⅲ相臨床試験および米国での試験（OPR-001）を参考とし（レスピア<sup>®</sup>静注・経口液，医薬品インタビューフォーム，ノーベルファーマ株式会社，2015 年 12 月 [第 4 版]），投与 1～10 日目までの各日における無呼吸発作回数が，ベースラインより 50%以上減少した場合を「改善」と判定した。安全性の評価については，有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低 Na 血症）のうち，頻脈，高血糖および低 Na 血症は検査値を基に，腹部膨満は診療録を基に判断した。また，カフェインに因ることが診療録に記載してあるケースおよびカフェインに起因した可能性が高いと考えられるケースを分析した。

## 4. 統計解析

統計解析には Fisher の直接確率検定，対応のない  $t$  検定または Mann-Whitney の  $U$  検定を用いた。また，無呼吸発作の改善率は，Kaplan-Meier 法を用いて分析を行った。なお，危険率（ $p$ ）5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した。（承認番号 18-4-06）

## 結果

### 1. 患者背景

該当患者は 131 例であった。そのうち、カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者 3 例、転院患者 15 例、2017 年 12 月 31 日までにカフェインの投与が終了しなかった患者 4 例およびその他の事由 2 例（自宅出産の患者、投与継続中に逝去した患者各 1 例）の合計 24 例を除外し、残りの 107 例を対象とした。投与開始時の在胎週数が 28 週未満の患者（以下、28 週未満群）は 15 例、在胎週数が 28 週以上の患者（以下、28 週以上群）は 92 例であった。在胎週数、出生体重、Apgar score 5 分値、投与開始時の修正週数および総投与日数において、両群間に有意な差が認められた（表 5）。また、最大維持投与量の平均は、28 週未満群 7.8 mg/kg/日および 28 週以上群 6.6 mg/kg/日（ $p < 0.05$ ）であり、いずれの患者も、おおむね添付文書に記載された用量の範囲内であったが、28 週未満群のほうが多くを要した。

### 2. 有効性の評価

0 日目または投与開始前日に無呼吸発作を認めなかった患者を除外し、28 週未満群 7 例および 28 週以上群 57 例において有効性の評価を行った。無呼吸発作の改善率に関する Kaplan-Meier 法の結果を図 1 に示す。Kaplan-Meier 曲線は、投与 1～10 日目までの間で、イベントが発生するまでの日数として作成した。イベントは、無呼吸が「未改善」（無呼吸発作回数がベースラインの 50%以上）であると判断された場合と定義した。投与 1～10 日目までの無呼吸発作の改善率は、28 週以上群において有意に高かった（ログランク検定、

$p < 0.05$ ). また、各日において「改善」と判定された症例の割合の推移を図 2 に示す. 投与 1 日目, 2 日目および 6 日目において, 有意な差が認められた. 28 週以上群では, 「改善」の割合は投与 1~10 日目までを通して全ての日で 80%以上であり, 無呼吸発作の改善率が高いことを示している. 一方, 28 週未満群における改善率は各日ではばらつきが見られたが, 7 日目以降は 70%以上の割合で「改善」と判定された.

### 3. 安全性の評価

有害事象の頻度を表 6 に示す. 28 週未満群 15 例 (100%) および 28 週以上群 78 例 (84.8%) において有害事象が認められたが, 統計学的に有意な差は認められなかった. 有害事象によりカフェインを減量または中止した症例が, 28 週未満群 1 例および 28 週以上群 6 例において認められたが, 両群間に有意な差は認められなかった. また, 調査した 4 項目の有害事象に関して, 高血糖および低 Na 血症において有意な差が認められたが, カフェインが原因として疑われる有害事象の発現率は, いずれの項目においても両群間に有意な差は認められなかった.

### 考察

本研究では, カフェインの投与開始時の在胎週数を基に患者を分類した. 患者背景に関して, 在胎週数, 出生体重, Apgar score 5 分値, 投与開始時の修正週数および総投与日数において, 両群間に有意な差が認められた. 在胎週数, 出生体重, および投与開始時の修正週数は, 対象患者を投与開始時の在胎週数に基づいて分類したことに因るものと考えられる. Apgar score 5 分値については, より早期に産まれた児は機能が未熟であり, 回復に時間がかかることから, 有意な差が認められた可能性がある. 未熟児無呼吸発作は, 成熟に伴い減少・消失する<sup>4)</sup>が, 一般的に, 在胎週数が短いほど期間は長くなる<sup>13)</sup>とされている. また, 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る可能性が高

いと報告されている。<sup>3,13)</sup> 本研究においても、28 週未満群において投与期間がより長くなり、総投与日数に関して有意な差が認められた。

無呼吸発作の改善に関して、28 週以上群では投与開始早期から効果を認めた。28 週未満群では 28 週以上群と比較して、効果を認めるまでにやや時間を要したが、各日において「改善」と判定された症例の割合は、投与 3 日目以降は、投与 6 日目を除いて、両群間に有意な差は認められなかった。また、最大維持投与量は、28 週未満群においてより多い傾向であった。

未熟児において、カフェインは主に腎臓で排泄され、児の成熟により徐々に肝臓で代謝される<sup>31,36,37)</sup> ようになるが、カフェインに対する肝臓のシトクロム P-450 が成熟していないことが、半減期の延長に繋がっていると考えられている。<sup>38)</sup> カフェインの半減期は児の成長と成熟に伴い減少するが、その減少の割合は個々の児の間ではばらつきがあることが報告されている。<sup>31,36)</sup> 血中濃度は、半減期やクリアランス、分布容積などの薬物動態パラメータが関係している。新生児におけるカフェインのこれらのパラメータは、在胎週数、出生後週数または体重による影響を受けるとの報告がある<sup>36,39,40)</sup> 一方、異なる結果を認めた研究もある。<sup>31,37,38)</sup> また、カフェインは早産児において、半減期<sup>31,36)</sup> や血中濃度、<sup>37,39)</sup> クリアランス<sup>37,38)</sup> に大きなばらつきがあることが認められている。

本研究では、投与開始後、最大維持投与量となった日数の中央値は、28 週未満群で 7 日、28 週以上群で 1.5 日であった。維持投与開始後、増量せずに治療終了となった患者の割合は、28 週未満群 26.7%および 28 週以上群 50.0%であり、28 週未満群ではカフェインの増量を必要とする症例がより多かった。

当院ではカフェインの定期的な血中濃度測定は行っておらず、個々の児におけるカフェイン濃度は不明であった。28 週未満群において最大維持投与量が多くなった要因ははっきりしないが、1) 在胎週数が短いほど無呼吸発作が長期間持続する<sup>13)</sup> こと、および 2) 無呼吸発作の改善率が 28 週未満群において低かったことを考慮すると、28 週未満群では、投与開始から一定期間経過後も無呼吸発作が持続していたことが考えられ、効果不十分と

判断されたことにより増量が行われた可能性がある。また、Le Guennec ら<sup>36)</sup> や Thomson ら<sup>40)</sup> は、胃の残留物や嘔吐などの胃の問題による吸収不良により血中濃度の低下を認める場合があることを報告している。より未熟性が高い児は消化不良を起こす可能性が高いため、吸収が影響している可能性も否定できない。

有害事象の発現率に関して、両群間に有意な差は認められなかった。各項目に関しては、高血糖および低 Na 血症の発現率において、28 週未満群で有意に高かった。未熟児においては、腎での不十分な Na 再吸収による尿中への Na 喪失、Na 摂取不足、成長のための Na 消費により、低 Na 血症を来すことがある。<sup>41)</sup> また、新生児は血糖コントロールの幅が狭く、成人では問題とならないような糖負荷や飢餓状態によって、容易に高血糖または低血糖になることがある。<sup>42)</sup> したがって、有意な差を認めた要因として、このような背景も影響していると考えられる。有害事象によりカフェインを減量または中止した割合については、両群間に有意な差は認められなかった。また、カフェインが原因として疑われる有害事象の発現率に関しても、統計学的に有意な差は認められず、両群間におけるカフェイン治療の安全性は同等であることが示唆された。しかし、未熟児および早産児は生体機能の未熟さ故に、様々な症候および合併症を有するため、患者背景を十分考慮した上でカフェインの投与を行い、注意深くモニタリグする必要がある。

本研究により、投与開始時の在胎週数が 28 週未満の早産児におけるカフェインの有効性および安全性は、効果発現までにやや時間を要するものの、在胎週数 28 週以上の児とおおむね同等であることが示唆された。2017 年の登録データベース<sup>43)</sup> によると、在胎週数 28 週未満で出生した児の出生率は低く、全体の 1.09%であった。本研究においても、28 週未満群に分類された児は少数であり、分析力が不十分であった可能性がある。

カフェインは無呼吸発作の改善のほか、気管支肺異形成・動脈管開存症・神経発達上の障害の発現率低下や人工呼吸器からの離脱促進にも寄与しているとの報告がある<sup>14, 22, 28, 29, 44)</sup> ため、カフェインによる副作用を最小限に抑え、安全で効果的な投与を行うことが重要であると思われる。未熟児無呼吸発作の発現には、出生体重が関連していることが報告さ



れている<sup>3,13)</sup>ことから、投与時の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。

表 5 Characteristics of the investigated patients

	< 28 weeks group (n = 15)	≥ 28 weeks group (n = 92)	<i>p</i> -value
Male / Female	8 / 7	47 / 45	1.000 <sup>a)</sup>
Gestational age (week)	26.1 (23.9-27.3)	30.3 (22.6-37.0)	<i>p</i> < 0.001 <sup>b)</sup>
Birth weight (g)	844 (377-1199)	1278 (372-3173)	<i>p</i> < 0.001 <sup>b)</sup>
Apgar score at 1 min	5 (1-8)	6 (0-9)	0.282 <sup>c)</sup>
Apgar score at 5 min	7 (3-9)	8 (0-10)	<i>p</i> < 0.05 <sup>c)</sup>
Surfactant administration (yes / no)	11 / 4	41 / 51	0.052 <sup>a)</sup>
Corrected age at starting treatment (week)	27.0 (24.1-27.9)	31.4 (28.0-41.4)	<i>p</i> < 0.001 <sup>b)</sup>
Route of administration at first dose (i.v. / p.o.)	15 / 0	72 / 20	0.068 <sup>a)</sup>
Number of administration days (d)	76 (38-135)	39 (3-151)	<i>p</i> < 0.001 <sup>b)</sup>

Continuous variable is the median (range).

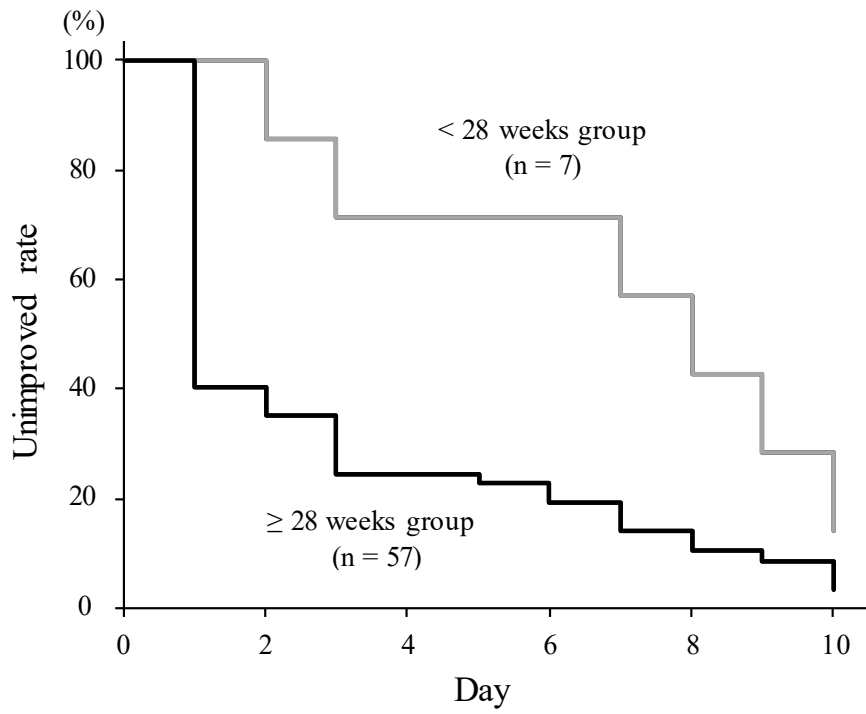
a) Fisher's exact test, b) Unpaired *t*-test, c) Mann-Whitney *U*-test.

intravenous : i.v., per oral : p.o.

表 6 Adverse events and suspected adverse events of being caused by caffeine

	< 28 weeks group (n = 15)	≥ 28 weeks group (n = 92)	<i>p</i> -value
Adverse events			
Yes	15 (100 %)	78 (84.8 %)	0.210
Dose reduction or discontinuation of the drug due to adverse events	1 (6.7 %)	6 (6.5 %)	1.000
Tachycardia	5 (33.3 %)	26 (28.3 %)	0.761
Abdominal distension	13 (86.7 %)	69 (75.0 %)	0.512
Hyperglycemia	10 (66.7 %)	17 (18.5 %)	<i>p</i> < 0.001
Hyponatremia	13 (86.7 %)	43 (46.7 %)	<i>p</i> < 0.01
Suspicion of adverse events due to the drug			
Tachycardia	0	8 (8.7 %)	0.597
Abdominal distension	0	4 (4.3 %)	1.000
Hyperglycemia	2 (13.3 %)	1 (1.1 %)	0.051
Hyponatremia	0	0	1.000

The data were analyzed by Fisher's exact test.



☒ 1 Transition of unimproved rate in apnea attacks

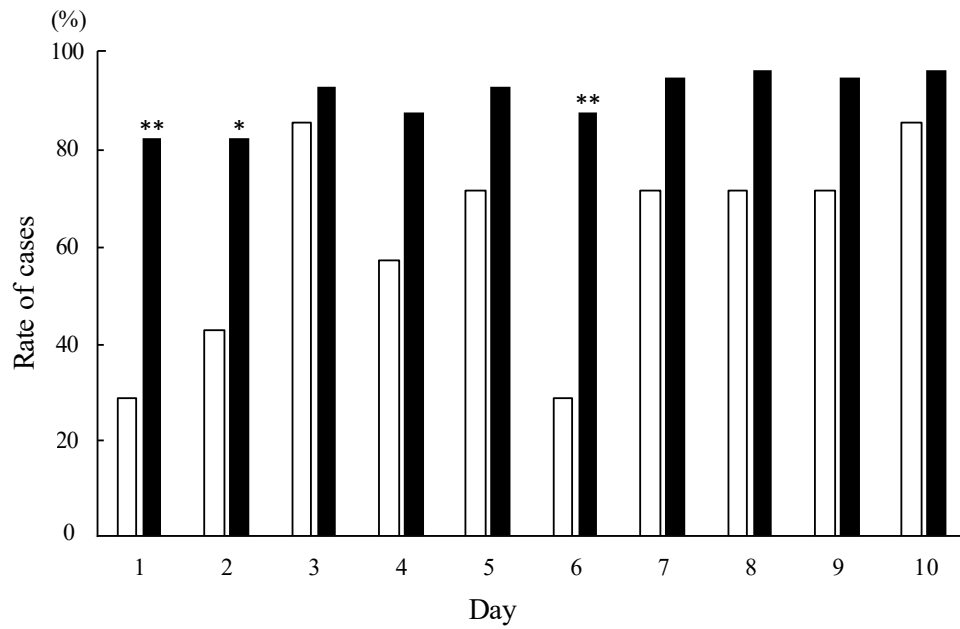


图 2 Transition in the percentage of cases that showed “improvement” on each day

□ <28 weeks group    ■ ≥28 weeks group.

\* $p < 0.05$     \*\* $p < 0.01$ , Fisher's exact test.

### 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及び安全性の検討

#### 緒言

未熟児無呼吸発作は、特に早産児や低出生体重児によく見られる問題の1つであり、<sup>3,17)</sup> 在胎週数が短く、出生体重が小さいほど起こりやすいと報告されている。<sup>13,18)</sup> 我々は第2章で、在胎週数28週未満の早産児におけるカフェインの有効性及び安全性について検討を行い、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児において、効果発現までにやや時間を要するものの、在胎週数28週以上の児とおおむね同等の有効性及び安全性を有していることを示唆した。<sup>45)</sup> 前述のように、未熟児無呼吸発作は在胎週数が短く、出生体重が小さな児において発現しやすいことが報告されている<sup>13,18,22)</sup> 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。しかし、カフェイン製剤がわが国において使用可能となって以降、出生体重を基に、カフェインの有効性及び安全性を比較した研究はない。そこで、出生体重別にみたカフェインの有効性及び安全性の検討を行った。なお、本研究は第1章および第2章での研究<sup>35,45)</sup> のプロトコルに準じて実施した。

#### 方法

##### 1. 対象患者

2015年7月1日から2018年12月31日の期間に、当院の neonatal intensive care unit (NICU) または growing care unit (GCU) 入院中にカフェイン製剤（レスピア®静注・経口服液）の投与を受けた患者を対象とした。該当患者のうち、カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者、転院患者、2018年12月31日までにカフェインの投与が

終了しなかった患者，正常出生体重児およびその他の事由により調査項目を電子カルテより収集できなかった患者は除外した。

## 2. 調査項目

診療録を基に後方視的に，性別，在胎週数，出生体重，Apgar score（1分値，5分値），サーファクタント投与の有無，投与開始時の修正週数，総投与日数，最大維持投与量および初回投与経路を調査した。また，無呼吸発作回数および有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低Na血症，過敏症）の頻度を調査した。さらに，人工呼吸器の使用や酸素療法などの呼吸補助を行ったケースを集計した。

## 3. 評価方法

有効性の評価については，カフェインの投与開始日を0日目とし，0日目または投与開始前日のうち，無呼吸発作回数が多いほうをベースラインとした。国内第Ⅲ相臨床試験および米国での試験（OPR-001）を参考とし（レスピア<sup>®</sup>静注・経口液，医薬品インタビューフォーム，ノーベルファーマ株式会社，2015年12月〔第4版〕），投与1～10日目までの各日における無呼吸発作回数が，ベースラインより50%以上減少した場合を「改善」と判定した。安全性の評価については，有害事象（頻脈，腹部膨満，高血糖，低Na血症，過敏症）のうち，頻脈，高血糖および低Na血症は検査値を基に，腹部膨満および過敏症は診療録を基に判断した。また，カフェインに因ることが診療録に記載してあるケースおよびカフェインに起因した可能性が高いと考えられるケースを分析した。

## 4. 統計解析

統計解析にはFisherの直接確率検定，分散分析および多重比較検定，またはKruskal-Wallis検定を用いた。また，無呼吸発作の改善率は，Kaplan-Meier法を用いて分析を行った。なお，危険率（ $p$ ）5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した。（承認番号 19-2-07）

## 結果

### 1. 患者背景

該当患者は 180 例であった。そのうち、除外基準に該当した 30 例（カフェインの投与開始前にアミノフィリンの投与を受けた患者 3 例，転院患者 17 例，2018 年 12 月 31 日までにカフェインの投与が終了しなかった患者 5 例，正常出生体重児 1 例およびその他の事由 4 例〔自宅出産の患者，投与継続中に逝去した患者，投与が 1 日のみの患者，退院後も投与を継続した患者各 1 例〕）を除外し，残りの 150 例を出生体重別に 3 群に分類した。出生体重が 1000 g 未満の患者（以下，ELBW 群）は 61 例，1000～1500 g 未満の患者（以下，VLBW 群）は 55 例および 1500～2500 g 未満の患者（以下，LBW 群）は 34 例であった。患者背景を表 7 に示す。性別以外の項目において 3 群間に有意な差が認められた。また，最大維持投与量の平均に関しても，有意な差が認められた。最大維持投与量の平均はそれぞれ，ELBW 群 7.4 mg/kg/日，VLBW 群 6.9 mg/kg/日および LBW 群 6.2 mg/kg/日であり（ $p < 0.01$ ），いずれの群においても，添付文書に記載された用量の範囲から大きく逸脱した患者はいなかった。

### 2. 有効性の評価

0 日目または投与開始前日に無呼吸発作を認めなかった患者を除外し，ELBW 群 24 例，VLBW 群 38 例および LBW 群 26 例において有効性の評価を行った。無呼吸発作の改善率に関する Kaplan-Meier 法の結果を図 3 に示す。Kaplan-Meier 曲線は，投与 1～10 日目までの間で，最後にイベントが発生した日までの日数として作成した。イベントは，無呼吸が



「未改善」（無呼吸発作回数がベースラインの 50 %以上）であると判断された場合と定義した。投与 1～10 日目までの無呼吸発作の改善率に関して、3 群間に有意な差が認められた（ログランク検定,  $p < 0.01$ ）。また、各日において「改善」と判定された症例の割合は、LBW 群では投与 1～10 日目までを通しておおむね 90 %を超えており、高い改善率を示した。一方、ELBW 群における改善率の中央値（範囲）は 75.0（58.3～87.5）%であり、各日ではばらつきが見られた（図 4）。有効性の評価を行った投与 1～10 日目までの間に、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は、ELBW 群 22/24 例（91.7 %）、VLBW 群 28/38 例（73.7 %）および LBW 群 8/26 例（30.8 %）であった。

### 3. 安全性の評価

有害事象の頻度を表 8 に示す。ELBW 群 61 例（100 %）、VLBW 群 50 例（90.9 %）および LBW 群 22 例（64.7 %）において有害事象が認められた（ $p < 0.001$ ）。有害事象によりカフェインを減量または中止した症例がそれぞれ、ELBW 群 6 例、VLBW 群 5 例および LBW 群 1 例において認められたが、有意な差は認められなかった。なお、当院ではカフェイン投与時の定期的な血中濃度測定は行っておらず、カフェインを減量または中止した時点の血中濃度は不明である。調査した有害事象のうち、過敏症を除く、頻脈、腹部膨満、高血糖および低 Na 血症の発現率において有意な差が認められたが、カフェインが原因として疑われる有害事象については、いずれの項目においても有意な差は認められなかった。

### 考察

未熟児無呼吸発作は、神経系や呼吸器系などの機能の未熟性が原因で起こるため、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おり、<sup>13,18)</sup> 報告によって多少ばらつきはあるものの、在胎週数 34 週未満の児の少なくとも 85 %、出生体重に関しては 2500 g 未満の児の 25 %、1000 g 未満の児の 80 %からほぼ全ての児に起こると報告されて

いる。<sup>3, 16, 29)</sup>

本研究では、低出生体重児におけるカフェインの有効性および安全性の比較を後方視的に行った。患者背景に関して、性別以外の項目において、3群間に有意な差が認められた。在胎週数および出生体重に関しては、出生体重を基に対象患者を分類しており、在胎週数が短いほど出生体重が小さくなる可能性が高いということに起因していると考えられる。対象患者における投与開始時の日齢は1日齢が最も多く（中央値3.5日齢）、出生後早期にカフェインを開始している児が多かった。したがって、投与開始時の修正週数に関しては、在胎週数において有意な差が認められたことと関連していると考えられる。Apgar score（1分値，5分値）およびサーファクタント投与の有無については、出生体重が小さいほど未熟性が高いことが予想され、回復に時間がかかること、および肺サーファクタントの分泌が十分でないことが、有意な差を認めた要因として考えられる。本研究では、初回投与を経口から行ったケースが認められたが、その割合は出生体重が大きいほど高かった。これは、出生体重が大きいほど経口投与が可能な場合が多いためであると考えられる。なお、わが国では、初回投与は通常、静脈内投与とされている（レスピア®静注・経口服液，添付文書，ノーベルファーマ株式会社，2020年1月〔第5版〕）が、海外では経口での負荷投与も行われていること、およびカフェインは消化管から完全に吸収される<sup>36, 38)</sup>ことから、初回投与を経口から行うことは問題ないと思われる。また、未熟児無呼吸発作は在胎週数が短いほど期間が長くなる<sup>13, 46)</sup>と言われていることから、出生体重を基に検討を行った本研究においては、総投与日数に関して有意な差が認められたものと考えられる。

有効性に関して、Kaplan-Meier 曲線により無呼吸発作の改善率に有意な差が認められた。また、各日における改善症例の割合に関しては、LBW群において高い改善率が認められたが、ELBW群では割合にばらつきがあった。胃内残留物や嘔吐による吸収不良によって、血中濃度が低下するとの報告があり、<sup>36, 40)</sup>未熟性が高いと考えられる出生体重が小さな児においては、消化器系の発達が十分でないことにより血中濃度にばらつきが生じていた可能性がある。以上の結果から、LBW群では速やかかつ高い効果が認められたが、ELBW群

では各日における改善症例の割合にばらつきがあったことから、Kaplan-Meier 法において無呼吸発作の未改善率が高くなり、有意な差が認められたと考えられる。未熟児無呼吸発作に対しては、薬物療法の外、持続的気道陽圧法や人工換気療法なども治療として行われることから、それらの呼吸補助が無呼吸発作の改善に寄与した可能性もある。本研究において、有効性の評価を行った投与 1～10 日目までの間に、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 91.7 %、VLBW 群 73.7 %および LBW 群 30.8 %であり、出生体重が小さいほど呼吸補助を行っている割合が高かった。これは、出生体重が小さいほど呼吸状態（無呼吸を含む）が良くないことを示唆しており、呼吸管理とカフェイン投与の併用が行われていたものと思われる。したがって、呼吸補助の影響度は定かではないものの、カフェインは、ELBW 児などの呼吸補助を必要とする低出生体重児にも投与可能であると考えられる。また、維持投与量に関して、Kaplan-Meier 法の結果より、ELBW 群において無呼吸発作が他の 2 群より持続していた可能性が考えられ、増量が必要であると判断されたことから、ELBW 群において最大維持投与量が最も多くなった可能性がある。

安全性に関して、有害事象の発現率は出生体重が小さいほど高いものの、カフェインが原因として疑われる有害事象、または有害事象によりカフェインを減量・中止した事象に関しては、3 群間に有意な差は認められなかったことから、体重が小さな児に対しても他の児と同様にカフェインの投与が可能であることが示唆される。また、本研究において、維持投与量は出生体重が小さいほど多くを要した。高用量の投与に関しては、無呼吸発作が 8 時間以内に有意に改善することや、50 %以上減少することが報告されている。<sup>16)</sup> 高用量療法における懸念事項は副作用の発現であるが、Mohammed らの研究<sup>47)</sup> では、低用量群と比較して、高用量群において頻脈の発現率が有意に高かったことが報告されている。彼らの研究<sup>47)</sup> では、在胎週数、出生体重、Apgar score (1 分値, 5 分値)、サーファクタント補充療法の有無およびカフェイン療法の期間において、両群間に有意な差は認められておらず、患者背景が本研究とは異なるものの、カフェインによる頻脈の発現率が低維持量群

において低かったという点は本研究と一致していた。早産児は、機能が未発達であることから、血糖異常や電解質異常、感染症などが起こりやすいと考えられる。また、腎機能や肝機能、呼吸状態や合併症などの他の要因によって、有害事象の有無は個々の児において異なることが予想される。さらに、未熟児においては、薬物動態に関して明確でない点も多く、血中濃度に関連する薬物パラメータに関して異なる結果が報告されている。<sup>31, 36-40)</sup>したがって、カフェインによって起こり得る有害事象および患者背景をしっかりと把握し、注意深くモニタリングする必要があると思われる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、無呼吸発作が看護師によって紙カルテに記録されていたことである。各々の児にはバイタルサインモニターが使用されているが、無呼吸発作が連続して起きた場合などは、記録されなかった発作がある可能性がある。第二に、検査値に基づく評価ができない有害事象に関しては、医師記録を基に調査を行っており、完全に客観的というわけではないことである。

第2章で我々は、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児では、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、在胎週数28週以上の児とおおむね同等の有効性および安全性を有していることを示唆した。<sup>45)</sup>さらに、本研究により、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、カフェインが原因として疑われる有害事象、または有害事象によりカフェインを減量・中止した事象は多くないことが示唆された。第2章での研究<sup>45)</sup>および本研究の結果を考慮すると、在胎週数および出生体重が大きいほど効果発現を認めやすいと考えられ、カフェインによる副作用か否かの判断は難しく、慎重な投与が必要ではあるものの、在胎週数が短い児や出生体重が小さな児においても、カフェインの投与が可能であると考えられる。

医療の進歩により未熟児の生存率が高くなってきた近年において、出生体重に基づいた本研究の知見は有用であると思われる。今後、多施設共同研究など、より多くの症例を対象とした更なる研究が行われることを期待したい。

表 7 Characteristics of the investigated patients

	ELBW group (n = 61)	VLBW group (n = 55)	LBW group (n = 34)	p-value
Male / Female	30 / 31	29 / 26	19 / 15	0.815 <sup>a)</sup>
Gestational age (week)	26.3 (22.6-31.9)	29.1 (26.0-34.1)	32.3 (29.7-37.0)	$p < 0.001$ <sup>b)</sup>
Birth weight (g)	820 (372-983)	1213 (1003-1494)	1712 (1504-2377)	$p < 0.001$ <sup>b)</sup>
Apgar score at 1 min	4 (0-8)	6 (1-9)	8 (1-9)	$p < 0.001$ <sup>c)</sup>
Apgar score at 5 min	7 (0-9)	8 (4-10)	9 (6-10)	$p < 0.001$ <sup>c)</sup>
Surfactant administration (yes / no)	51 / 10	30 / 25	4 / 30	$p < 0.001$ <sup>a)</sup>
Corrected age at starting treatment (week)	28.1 (23.6-32.0)	30.0 (26.7-37.6)	32.8 (29.7-41.4)	$p < 0.001$ <sup>b)</sup>
Route of administration at first dose (i.v. / p.o.)	56 / 5	48 / 7	23 / 11	$p < 0.01$ <sup>a)</sup>
Number of administration days (d)	61 (4-151)	43 (3-66)	23.5 (3-70)	$p < 0.001$ <sup>b)</sup>
maximum maintenance dose (mg/kg/day)	7.4	6.9	6.2	$p < 0.01$ <sup>b)</sup>

Continuous variable is the median (range), except maximum maintenance dose is the mean. intravenous : i.v., per oral : p.o.

a) Fisher's exact test, b) analysis of variance (ANOVA), and multiple comparison test, c) Kruskal-Wallis test.

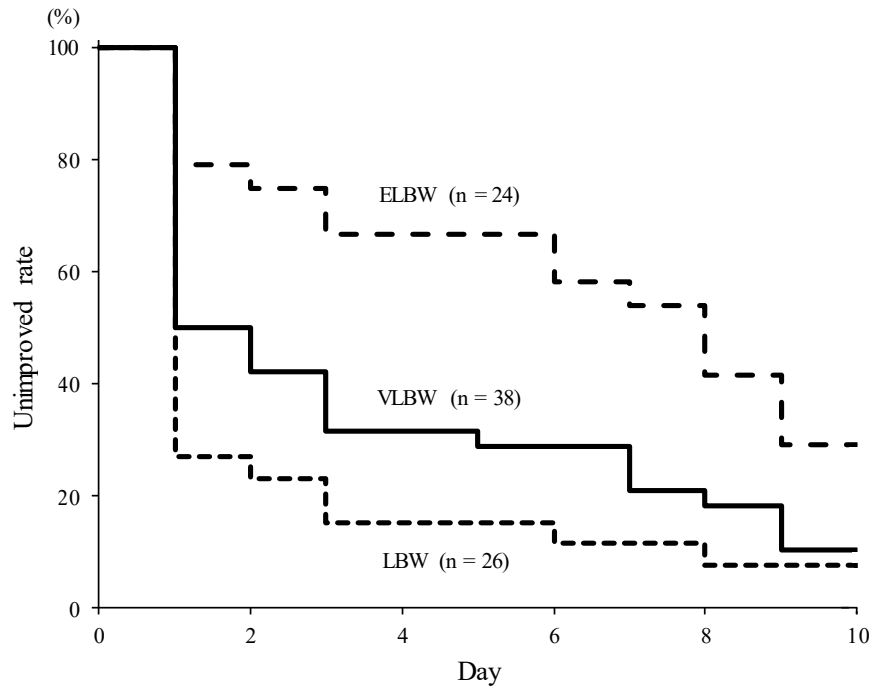
ELBW : extremely low birth weight, VLBW : very low birth weight, LBW : low birth weight.

表 8 Adverse events and suspected adverse events of being caused by caffeine

	ELBW group (n = 61)	VLBW group (n = 55)	LBW group (n = 34)	<i>p</i> -value
Adverse events				
Yes	61	50	22	<i>p</i> < 0.001
Dose reduction or discontinuation of the drug due to adverse events	6	5	1	0.548
Tachycardia	26	17	5	<i>p</i> < 0.05
Abdominal distension	54	41	17	<i>p</i> < 0.001
Hyperglycemia	34	9	2	<i>p</i> < 0.001
Hyponatremia	50	30	10	<i>p</i> < 0.001
Hypersensitivity	3	1	5	0.050
Suspicion of adverse events due to the drug				
Tachycardia	4	5	2	0.852
Abdominal distension	1	3	0	0.354
Hyperglycemia	4	0	0	0.079
Hyponatremia	0	0	0	1.000
Hypersensitivity	0	0	0	1.000

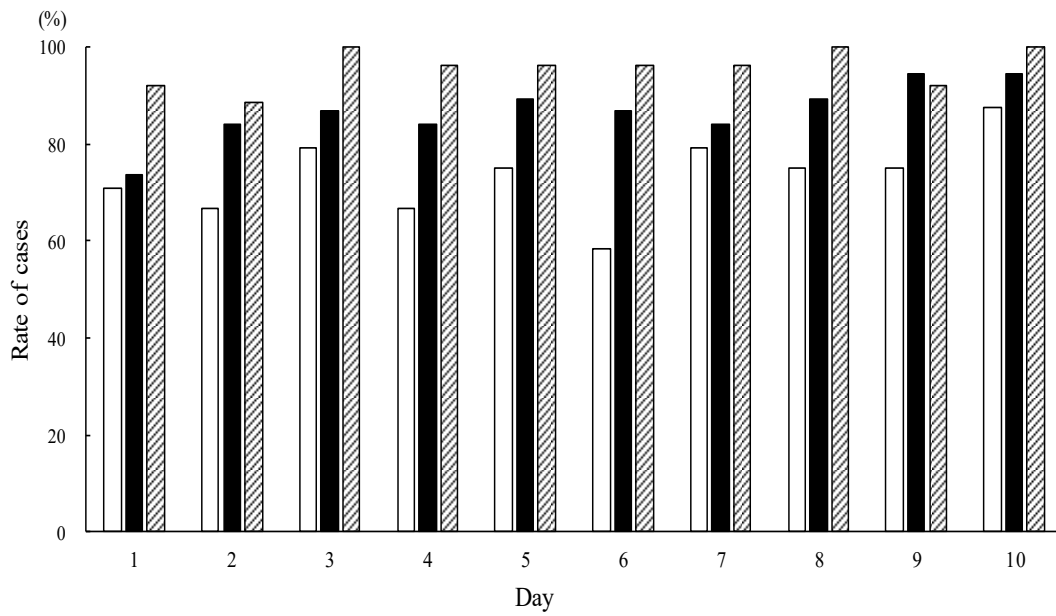
The data were analyzed by Fisher's exact test.

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



☒ 3 Transition of unimproved rate in apnea attacks

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



☒ 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.



## 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

### 緒言

2015年に当院でカフェイン製剤を使用し始めて以降、我々は、カフェインに関する調査を行ってきた。カフェインとそれ以前に使用していたアミノフィリンによる有効性及び安全性に関する比較検討（第1章）では、カフェインはアミノフィリンと比較して、有効性に有意な差はないものの、安全性において優れている可能性を示唆した。<sup>35)</sup> また、在胎週数28週未満の早産児に対するカフェインの有効性及び安全性の検討（第2章）では、投与開始時の在胎週数が28週未満の児においては、効果発現までにやや時間を要するものの、カフェインの有効性及び安全性は、在胎週数28週以上の児とおおむね同等であることを報告した。<sup>45)</sup> さらに、出生体重別にみたカフェインの有効性及び安全性の検討（第3章）では、出生体重が大きいほど効果発現を認めやすい傾向にあるが、慎重な投与が必要ではあるものの、出生体重が小さな児においても、カフェインの投与が可能であることを示唆した。<sup>48)</sup> しかし、それらの研究はいずれも後方視的な調査であったこと、および当院では通常、定期的なカフェインの血中濃度測定は行っていないことから、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、在胎週数、出生体重、投与開始時の修正週数および体重などを因子として、血中カフェイン濃度を比較検討することで、カフェイン治療の臨床効果・安全性との関連を検討した。

### 方法

#### 1. 対象患者

2018年7月1日から2019年12月31日の期間に、当院総合周産期センターNeonatal Intensive Care Unit (NICU) および Growing Care Unit (GCU) 入院中にカフェイン製剤（レ

スピア®静注・経口液)の投与を受けた患者を対象とした。当院以外でカフェインの投与を開始した患者、出生体重が1000 g未満の患者、2018年7月1日以前に投与を開始した患者、医師により研究用の血液を採取することが困難であると判断された患者、負荷投与が行われなかった患者、および本研究への同意が得られなかった患者は除外した。なお、本研究に関する説明および同意取得は、文書にて患者の保護者に行った。

## 2. 調査項目

診療録を基に対象患者の基本情報として、性別、在胎週数、出生体重、投与開始時の修正週数、投与開始時の体重、投与開始時の生後日数、Apgar score (1分値, 5分値)、サーファクタント投与の有無およびカフェインの投与量を調査した。また、無呼吸発作回数および有害事象(頻脈, 腹部膨満, 高血糖, 低Na血症)の頻度を調査した。カフェインの血中濃度は、次項以降に示す分析方法および条件で測定を行った。

## 3. カフェインの分析方法

### 3-1. 抽出方法

試料(血液) 0.1 mL を脱イオン水 0.1 mL で希釈した。これに内部標準液(100 µg/mL Caffeine-d3 メタノール溶液) 10 µL を添加し、さらにアセトニトリル 0.8 mL を添加して除蛋白した。この上清を Agilent Captiva ND Lipids cartridge (3 mL) に通し、脂質(リン脂質, 脂肪酸)を除去した後、窒素気流下、47°Cで蒸発させ、0.1%ギ酸水溶液に再溶解したものを、LC-MS/MS 分析の試料とした。

### 3-2. 機器分析条件

分析条件は、以下の通りである。<sup>49-52)</sup>

- ・質量分析計：島津 LC8045 LC-MS/MS,
- ・カラム：Phenomenex Kinetex XB-C18 column (100 mm × 2.1 mm, 2.6 µm),

- ・オープン温度：40℃,
- ・流速：0.3 mL/min,
- ・移動相 A：0.1%ギ酸水と 10 mM ギ酸アンモニウム溶液,
- ・移動相 B：0.1%ギ酸メタノールと 10 mM ギ酸アンモニウム溶液,
- ・グラジエント：5～80% B (0～8.5 min)；80% B (8.5～11.5 min)；5% B (11.5～15 min),
- ・検出：Multiple Reaction Monitoring (MRM) モード

### 3-3. キャリブレーション

クロマトグラフの1例を図5に示す。また、キャリブレーションの結果、図6のような良好な直線性が得られた。

## 4. 血中カフェイン濃度の測定条件

採血は原則、投与前、投与1日目、投与5日目および投与10日目の計4回とした。また、効果不十分にて増量する場合は追加で採血を行うこととした。採血のタイミングは、カフェイン経口時の最高血中濃度到達時間が30分～2時間であること、および早産児の消失半減期が約100時間であることを考慮し、投与2時間後から次回投与前の間とした。なお、採血は医師が行い、ヘパリン添加なしのスピッツへ採取した。

## 5. 無呼吸発作および有害事象の評価方法

カフェインの投与開始前日および投与1～10日目までの各日における無呼吸発作回数を集計した。投与開始前日または投与開始日のうち、無呼吸発作回数が多いほうをベースラインとし、各日における無呼吸発作回数がベースラインより50%以上減少した場合に「改善あり」と判断した。また、有害事象（頻脈、腹部膨満、高血糖、低Na血症）に関しては、頻脈、高血糖および低Na血症は検査値を基に、腹部膨満は診療録を基に判断を行った。さらに、カフェインによることが診療録に記載してあるケースおよび薬剤起因性の可能性が

高いと考えられるケースを分析した。

## 6. 統計解析

統計解析には対応のない  $t$  検定を用いた。なお、危険率 ( $p$ ) 5%未満の場合を統計学的に有意と判定した。

## 7. 倫理的配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した。(整理番号 18-6-06)

## 結果

### 1. 患者背景

除外基準に該当しなかった 21 例 (男児 14 例, 女児 7 例) を対象とした。在胎週数, 投与開始時の修正週数および出生体重の中央値 (範囲) (以下, 同様) はそれぞれ, 30.7 (26.4~35.6) 週, 31.3 (27.0~35.9) 週および 1493 (1005~2277) g であり, 在胎週数および投与開始時の修正週数が 28 週未満の児が 2 例含まれていたが, 超低出生体重児はいなかった。Apgar score 1 分値は 8 (3~9) 点, 5 分値は 8 (5~10) 点であり, 1 分値・5 分値ともに 7 点未満であった児が 4 例認められた。また, サーフアクタントを投与したケースは全体の 38.1%であった。投与開始時の生後日数に関しては 2 (0~11) 日であり, 生後 2 日以内に投与を開始したケースが 61.9%を占めた。

### 2. カフェインの血中濃度解析

#### 2-1. 項目別の 2 群比較

投与前, 投与 1 日目, 投与 5 日目および投与 10 日目に採血し, 血中濃度測定が行われた

症例を対象とし、以下の場合には除外した；増量した症例における増量後の測定結果（増量前は解析に含む）、維持投与量がレスピア®静注・経口液の添付文書の範囲から大きく逸脱した症例における維持投与後の測定結果（投与前および投与1日目は解析に含む）。全症例において、投与1日目の血中カフェイン濃度は5 µg/mLを超えており、投与10日目に30 µg/mLを超えていた症例は認められなかった。

①在胎週数、②投与開始時の修正週数、③出生体重、④投与開始時の体重、⑤投与開始時の生後日数、⑥Apgar score 1 分値および⑦5 分値の7項目について、2群比較を行った。すなわち、①在胎週数および②投与開始時の修正週数は、30 週未満群と30 週以上群に、③出生体重および④投与開始時の体重は、1500 g 未満群と1500 g 以上群に、⑤投与開始時の生後日数は、生後3 日未満群と生後3 日以上群に、⑥Apgar score 1 分値および⑦5 分値は、7 点未満群と7 点以上群に、それぞれ分類した。

各項目について、2 群の血中カフェイン濃度を比較したところ、いずれの項目においても有意な差は認められなかった（表9）。

## 2-2. 無呼吸発作の改善に関する2群比較

投与開始前日または投与開始日に無呼吸発作を認めなかった症例、および投与1～10 日目の間にカフェインの増量を行った症例を除外し、解析を行った。第1章では、投与3 日目以降において、アミノフィリンと比較して、無呼吸発作の改善率が高い傾向にあり、比較的早期にカフェインの効果を認めた。<sup>35)</sup>そこで、投与1～10 日目の間のうち、投与4 日目以降の全日において、「改善あり」と判定されたケースを改善群、投与4 日目以降のいずれかの日において、「未改善」と判定された日があるケースを未改善群とし、2 群の血中カフェイン濃度を比較した。

その結果、改善群の血中カフェイン濃度は、未改善群と比較して、投与5 日目および投与10 日目において有意に低かった ( $p < 0.05$ )。そこで、この2 群の基本情報を検討したところ、いずれも統計学的に有意な差は認められなかったものの、改善群のほうが在胎週数

および投与開始時の修正週数が長く，出生体重および投与開始時の体重が重い傾向が確認された（表 10）．また，これらの症例について，カフェインに加えて，その代謝物であるパラキサンチンおよびテオフィリンについても濃度を比較した．なお，カフェインと代謝物は分子量が異なるため，モル濃度で比較を行った．その結果，カフェインと代謝物を合わせた血中のモル濃度は，改善群が未改善群より有意に低かった（図 7）．

### 2-3. 有害事象と血中カフェイン濃度

21 例中 17 例 (81.0%) に有害事象を認めた．項目別としては，頻脈 6 例，腹部膨満 9 例，高血糖 2 例および低 Na 血症 12 例であり，そのうちカフェインが原因として疑われる有害事象は高血糖における 1 例のみであった．その 1 例における血中カフェイン濃度は，投与 10 日目時点で 18.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり，治療域内であった．また，本研究では，増量を行ったケースにおいて，増量後 10 日目までに血中カフェイン濃度が 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えた症例を 3 例認めた（最大 37.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）．それら 3 例において，有害事象は認められたものの，カフェインが原因として疑われる明らかな有害事象は認められなかった．

## 考察

本研究では，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，投与開始時の生後日数，Apgar score 1 分値および 5 分値の 7 項目について，各々 2 群に分類し，血中カフェイン濃度との関係を解析した．

在胎週数および投与開始時の修正週数について，第 2 章での研究では，在胎週数が 28 週未満の児より，28 週以上の児においてカフェインによる無呼吸発作の改善が早期に認められた<sup>45)</sup> が，本研究では，血中カフェイン濃度に有意な差は認められなかった．以上の結果より，在胎週数または修正週数，すなわち，発育の程度がカフェインの効果を左右するものと考えられる．また，我々は，出生体重を基に 3 群比較を行った第 3 章での研究におい

て、体重が重いほうが無呼吸発作の改善率が高かったことを報告した。<sup>48)</sup> 体重が 1500 g 未満と 1500 g 以上の 2 群に分けた本研究においては、出生体重および投与開始時の体重に関して、血中カフェイン濃度に有意な差は認めなかったことから、体重が重いほう、すなわち、出生時の発育が良いほうがカフェインの効果が得られやすいものと考えられる。投与開始時の生後日数に関しては、カフェイン投与開始時期が生後 3 日未満とそれ以降の比較において、生後早期に開始したほうが、呼吸補助の期間の減少につながり、呼吸への有益性を得られている可能性があるとの報告がある。<sup>44,53)</sup> 本研究において、生後 3 日未満とそれ以降の 2 群に分けたところ、血中カフェイン濃度に有意な差は認められなかった。したがって、カフェインの濃度よりも、投与開始時期のほうが重要であると考えられる。

無呼吸発作の改善に関する検討では、改善群より未改善群において、投与 5 日目および投与 10 日目の血中カフェイン濃度が有意に高かった。この 2 群の患者の基本情報を比較したところ、統計学的に有意な差は認められなかったものの、改善群において、週数が長く、体重が重い傾向が確認された。すなわち、改善群のほうがより発育していたものと考えられる。また、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に関しても、改善群で有意に低く、カフェインのみならず、代謝物の濃度も低いことが明らかとなった。以上のことから、改善群において、未改善群よりカフェインおよび代謝物の濃度が有意に低かった要因として、改善群のほうがカフェインの代謝および排泄が早い可能性が考えられ、すなわち、児の発達の違いによるものと考えられる。レスピア®静注・経口液の添付文書には、カフェインの代謝に関して、「早産児における肝薬物代謝酵素は未発達であり、カフェインのクリアランスは体重や生後日数に影響される」との記載がある。また、Gao らの研究においては、カフェインのクリアランスは体重および妊娠週数と正の相関があることが示されている。<sup>54)</sup> すなわち、発育の程度が大きく、生後日数が経過している児のほうがクリアランスが大きいと言える。本研究においては、未改善群より改善群のほうが体重が重く、在胎週数、投与開始時の修正週数および投与開始時の生後日数が長かったことから、カフェインのクリアランスが大きく、血中カフ

エイン濃度が低くなったものと考えられる。また、カフェインの半減期は、児の成長と成熟に伴い短縮することが報告されており、生後、急速に発達し、生後 7~9 ヶ月で成人とほぼ同様となることがレスピア®静注・経口液の添付文書に記載されている。<sup>36)</sup> さらに、未熟児では腎機能が未発達であることから、カフェインの排泄が遅くなる。<sup>22)</sup> 以上のことから、より発育していたと考えられる改善群では、未改善群と比較して、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あり、血中カフェイン濃度およびカフェインとその代謝物を合わせた血中のモル濃度が低かったものと考えられる。

Apgar score に関して、改善群と未改善群で比較したところ、1 分値・5 分値とも、有意な差は認められなかったものの、改善群において点数が低い傾向であったことから、Apgar score が低い児において、無呼吸発作の改善効果が見込まれるのかも知れない。神経学的予後を反映すると言われている 5 分値は、どちらの群においても、中央値は正常であった。また、Apgar score 7 点未満と 7 点以上での 2 群比較では、血中カフェイン濃度に有意な差は認められなかった。したがって、Apgar score の点数自体は、出生時の状態を把握するものであり、血中カフェイン濃度および無呼吸発作の改善に直接的な影響はないものと考えられる。

有害事象に関しては、カフェインはテオフィリンと比較して、有害事象が少ないと報告されており、<sup>4, 17, 21)</sup> 重篤な短期的・長期的な有害事象はないとする報告もある。<sup>22)</sup> 国際的に標準とされているカフェインの治療域血中濃度は 5~30 µg/mL と言われている（レスピア®静注・経口液、医薬品インタビューフォーム、ノーベルファーマ株式会社、2020 年 12 月 [第 7 版]）が、本研究において、カフェインが原因として疑われる有害事象が発現した 1 例は治療域内であり、早期に回復を認めた。また、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。血漿中濃度が非常に高値とならなければ、カフェインによる副作用はほとんど発現しないという報告がある<sup>7, 16)</sup> ように、治療域を大幅に超える場合には特に、有害事象の発現に注意が必要であると思われる。



本研究では、無呼吸発作の治療として使用されるカフェインの血中濃度を測定し、各種因子について血中カフェイン濃度を比較検討することにより、カフェインの効果は、血中濃度よりも発育の程度や投与開始時の生後日数とより関連していることが示唆された。また、血中濃度および代謝物を含むモル濃度による無呼吸発作の改善に関する検討により、発育の良い児においては、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唆された。

表9 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				

表 10 無呼吸発作の改善に関する検討における対象患者の基本情報

	改善群 (n = 6)	未改善群 (n = 4)
在胎週数 (週)	32.05 (29.3-35.1)	29.15 (27.6-32.3)
投与開始時の修正週数 (週)	32.35 (30.3-35.7)	29.3 (27.9-32.3)
出生体重 (g)	1731 (1099-2277)	1320 (1005-2029)
投与開始時の体重 (g)	1697 (1105-2147)	1235.5 (940-2029)
投与開始時の生後日数 (日)	4 (1-11)	1 (0-2)
Apgar score 1分値 (点)	6.5 (3-9)	8 (3-8)
Apgar score 5分値 (点)	8 (5-9)	9 (7-9)

Continuous variable is the median (range).

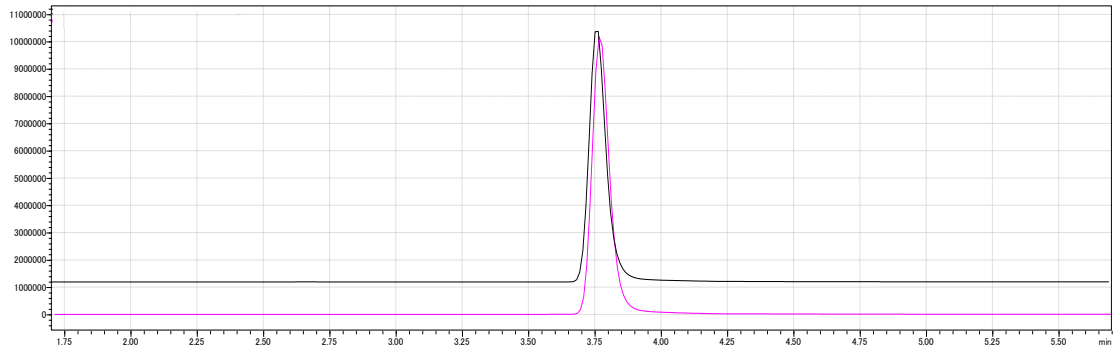


図5 クロマトグラフの1例

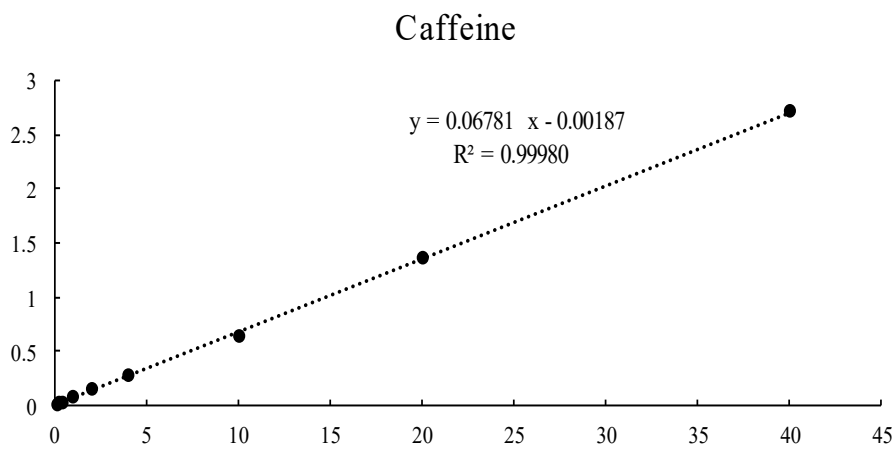


図6 キャリブレーションの1例

Calibration points at 0.1, 0.2, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0, 10, 20 and 40 µg/mL.

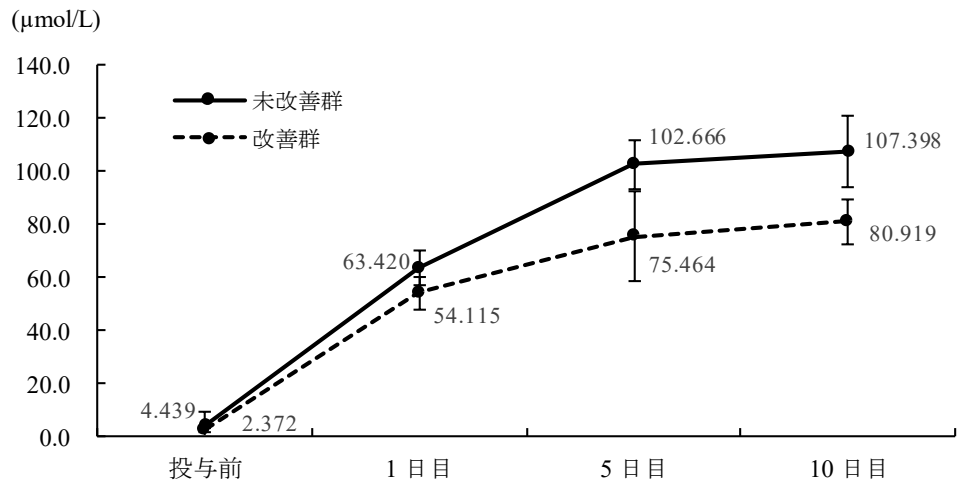


図7 カフェインと代謝物（テオフィリン，パラキサンチン）を合わせた血中のモル濃度の推移

Values are the mean.

## 総括

未熟児無呼吸発作は、児が未熟であるほど発現しやすく、NICU ではよく遭遇する病態の1つである。無呼吸は20秒以上続く呼吸停止、または徐脈やチアノーゼを伴う20秒未満の呼吸停止と定義されるが、成長・発達段階にある児における低酸素や徐脈は、脳をはじめ諸臓器に障害をもたらす危険性があるため、適切な管理が必要とされる。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おり、2014年にわが国においても製造販売が開始となった。しかし、わが国における製造販売後の報告はほとんど挙がっていない。そこで、わが国でも広く使用されつつあるカフェインについて、臨床現場でのクリニカルクエスチョンを解決するため、従来薬との比較および臨床に即した観点からの検討を行うことで、カフェインの有効性および安全性を検証した。

第1章では、未熟児無呼吸発作の治療薬として新たに承認されたカフェイン製剤が、当院において使用開始されたことを受け、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および安全性を検討した。その結果、無呼吸発作の改善率に有意な差は認められず、両剤は同等の有効性を有していることが示唆された。なお、カフェインのほうが改善が速やかであり、効果が持続する傾向であったが、これは、カフェインの良好な腸管吸収および長い血中半減期によるものと考えられ、速やかな効果発現と作用の持続が期待される薬剤である所以である。また、調査を行った4項目の有害事象のうち、薬剤起因性が疑われる腹部膨満の発現率が、アミノフィリンにおいて有意に高かったことから、カフェインは安全性の面で優れている可能性が示唆された。しかし、カフェイン治療を行う際には、効果が持続的であり、副作用が遷延する可能性があることを念頭に置いておく必要があると思われる。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、未熟児無呼吸発作に対して、有効かつ安全に使用できる薬剤であることが示された。

第2章では、第1章にて研究対象となった児の中に、在胎週数28週未満の児が含まれて

いたことに着目し、レスピア®静注・経口液の添付文書において、有効性および安全性は確立していないとされる在胎週数 28 週未満の児に対するカフェインの有効性および安全性を検討した。その結果、在胎週数 28 週以上の児において、無呼吸発作の改善率が有意に高く、投与早期から無呼吸発作の改善を認めた一方、在胎週数 28 週未満の児では、効果発現にやや時間を要した。しかし、投与 1～10 日目の間に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ず、在胎週数 28 週未満の児であっても、カフェインの効果が得られることが明らかとなった。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ず、安全性は在胎週数に関わらず、同等である可能性が示唆された。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、在胎週数が短い児に対してもカフェインの投与が可能であることが示された。

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り、第 3 章では、出生体重を基にカフェインの有効性および安全性を検討した。その結果、ELBW 児、VLBW 児および LBW 児の間において、無呼吸発作の改善率に有意な差が認められた。また、投与 1～10 日目までの各日における改善症例の割合は、LBW 児において高く、LBW 児では速やかかつ高い効果が得られることが明らかとなった。一方、ELBW 児では、各日における改善症例の割合にばらつきを認め、最も低い割合であった。また、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 児において最も高く、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。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、出生体重が小さな児においても、他の児と同様にカフェインの投与が可能であることが示された。

第 4 章では、血中カフェイン濃度を測定し、血中カフェイン濃度とカフェイン治療の臨床効果および安全性の関連を検討した。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、また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。在胎週数が長い児または出生体重が重い児のほうが無呼吸発作の改善率が高かったという第 2 章および第 3 章での結果、また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、また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、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。また、それらの児において Apgar score の点数が低い傾向であったが、2 群比較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ことから、Apgar score の点数自体は、血中カフェイン濃度および無呼吸発作の改善に直接的な影響はない可能性が示唆された。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、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。



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及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．

## 謝辞

本論文を執筆するにあたり，終始懇切な御指導，御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室の神村英利教授に深謝申し上げます．また，学位論文審査において，多大なる御助言と御指導を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室の今給黎修教授，福岡大学薬学部実務薬剤学教室の緒方憲太郎准教授，ならびに福岡大学薬学部機器分析学教室の巴山忠准教授に衷心より御礼申し上げます．

本研究を遂行するにあたり，貴重な御助言と御指導を賜りました福岡大学医学部法医学教室の久保真一教授，ならびに福岡大学病院周産期母子医療センターの中村公紀助教に拝謝申し上げます．また，福岡大学病院周産期母子医療センター（新生児部門）の諸先生方，福岡大学医学部法医学教室の原健二講師，ならびに福岡大学医学部法医学教室の Brian Waters 助教の御協力なくしては，本研究を遂行することは不可能であったことを記すとともに，深甚なる謝意を表します．さらに，本研究を進めるにあたり，御協力いただきました蔵満友美氏に厚く御礼申し上げます．

最後に，私の考えや行動に理解を示し，いつも暖かく見守り支えてくれた家族に心より感謝の意を表します．

## 引用文献

- 1) 楠田聡, 少子化時代の新生児医療, 東京小児科医会報, 2021, **40**, 43-44.
- 2) 厚生労働省. “令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況” :  
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/05\\_h2-2.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/05_h2-2.pdf), cited 27 October, 2021.
- 3) Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Villanueva D, Bonilla-Jaime H, Suarez-Bonilla X, Torres-González L, Bolaños D, Hernández-González R, Martínez-Rodríguez R, Trujillo-Ortega ME, Caffeine therapy for apnoea of prematurity: Pharmacological treatment, *Afr J Pharm Pharmacol*, 2011, **5**, 564-571.
- 4) Pesce AJ, Rashkin M, Kotagal U, Standards of laboratory practice: theophylline and caffeine monitoring, *Clin Chem*, 1998, **44**, 1124-1128.
- 5) McCallum AD, Duke T, Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: Is Caffeine Useful in the Prevention of Apnoea of Prematurity?, *J Trop Pediatr*, 2007, **53**, 76-77.
- 6) Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J, Apnea of Prematurity: Caffeine Dose Optimization, *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2013, **18**, 45-52.
- 7) Bhatia J, Current Options in the Management of Apnea of Prematurity, *Clin Pediatr (Phila)*, 2000, **39**, 327-336.
- 8) Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK, Apnea in the Newborn, *Indian J Pediatr*, 2008, **75**, 57-61.
- 9) Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N, Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants, *Pediatr Neonatol*, 2016, **57**, 408-412.
- 10) 田中太平, 呼吸促進薬, 小児科診療, 2004, **67**, 339-347.
- 11) 木原裕貴, 無呼吸治療薬, 周産期医学, 2018, **48**, 186-188.

- 12) Henderson-Smart DJ, Steer PA, Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD000273.
- 13) Zhao J, Gonzalez F, Mu D, Apnea of prematurity: from cause to treatment, *Eur J Pediatr*, 2011, **170**, 1097-1105.
- 14) Mueni E, Opiyo N, English M, Caffeine for the management of apnea in preterm infants, *Int Health*, 2009, **1**, 190-195.
- 15) 川瀬泰浩, 無呼吸発作, 小児科診療, 2006, **69**, 826-828.
- 16) Scanlon JEM, Chin KC, Morgan MEI, Durbin GM, Hale KA, Brown SS, Caffeine or theophylline for neonatal apnoea?, *Arch Dis Child*, 1992, **67**, 425-428.
- 17) Schoen K, Yu T, Stockmann C, Spigarelli MG, Sherwin CMT, Use of Methylxanthine Therapies for the Treatment and Prevention of Apnea of Prematurity, *Paediatr Drugs*, 2014, **16**, 169-177.
- 18) Chen J, Jin L, Chen X, Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis, *BioMed Res Int*, 2018, **2018**, 9061234.
- 19) Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, Herring A, Laughon MM, Carlton D, Hunt CE, Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and Timing of Therapy in Very Low Birth Weight Infants, *J Pediatr*, 2014, **164**, 992-998.e3.
- 20) 林予志美, 無水カフェイン (商品名: レスピア®静注・経口液 60mg), 月刊薬事, 2014, **56**, 2190-2192.
- 21) Mathew OP, Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies, *J Perinatol*, 2011, **31**, 302-310.
- 22) Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I, Caffeine therapy in preterm infants, *World J Clin Pediatr*, 2015, **4**, 81-93.
- 23) World Health Organization. “WHO Model List of Essential Medicines for Children (April 2015)” :

[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015\\_8-May-15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf),

cited 14 March, 2017.

- 24) 阪井久広, 長谷川功, 徳田幸子, 羽田聡, 村田美由紀, 吉岡博, 杉本徹, 新生児無呼吸発作に対するカフェイン投与の検討, *小児科臨床*, 2003, **56**, 185-189.
- 25) Murat I, Moriette G, Blin MC, Couchard M, Flouvat B, De Gamarra E, Relier JP, Dreyfus-Brisac C, The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants, *J Pediatr*, 1981, **99**, 984-989.
- 26) Laubscher B, Greenough A, Dimitriou G, Comparative effects of theophylline and caffeine on respiratory function of prematurely born infants, *Early Hum Dev*, 1998, **50**, 185-192.
- 27) Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, Vert P, Theophylline versus caffeine: Comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant, *J Pediatr*, 1987, **110**, 636-639.
- 28) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1893-1902.
- 29) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, *N Engl J Med*, 2006, **354**, 2112-2121.
- 30) Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV, Therapeutic Drug Monitoring for Caffeine in Preterm Neonates: An Unnecessary Exercise?, *Pediatrics*, 2007, **119**, 936-940.
- 31) Leon AE, Michienzi K, Ma CX, Hutchison AA, Serum Caffeine Concentrations in Preterm Neonates, *Am J Perinatol*, 2007, **24**, 39-47.
- 32) Gannon BA, Theophylline or Caffeine: Which Is Best for Apnea of Prematurity?, *Neonatal Netw*, 2000, **19**, 33-36.
- 33) Anderson BJ, Gunn TR, Holford NHG, Johnson R, Caffeine Overdose in a Premature Infant: Clinical Course and Pharmacokinetics, *Anaesth Intensive Care*, 1999, **27**, 307-311.

- 34) Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, Bury G, Fraser S, Hegarty J, Rogers Y, Reid S, Horton L, Charlton M, Jacklin R, Walsh A; Caffeine Collaborative Study Group Steering Group, High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, **89**, F499-F503.
- 35) 長郷あかね, 中村公紀, 神村英利, 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, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2018, **138**, 237-242.
- 36) Le Guennec JC, Billon B, Paré C, Maturational Changes of Caffeine Concentrations and Disposition in Infancy During Maintenance Therapy for Apnea of Prematurity: Influence of Gestational Age, Hepatic Disease, and Breast-Feeding, *Pediatrics*, 1985, **76**, 834-840.
- 37) Gorodischer R, Karplus M, Pharmacokinetic Aspects of Caffeine in Premature Infants with Apnoea, *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, **22**, 47-52.
- 38) Aranda JV, Cook CE, Gorman W, Collinge JM, Loughnan PM, Outerbridge EW, Aldridge A, Neims AH, Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea, *J Pediatr*, 1979, **94**, 663-668.
- 39) Lee TC, Charles B, Steer P, Flenady V, Shearman A, Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity, *Clin Pharmacol Ther*, 1997, **61**, 628-640.
- 40) Thomson AH, Kerr S, Wright S, Population Pharmacokinetics of Caffeine in Neonates and Young Infants, *Ther Drug Monit*, 1996, **18**, 245-253.
- 41) 仁志田博司, “新生児学入門” 第4版, 医学書院, 東京, 2012, pp189.
- 42) 仁志田博司, “新生児学入門” 第4版, 医学書院, 東京, 2012, pp209.
- 43) 佐藤昌司, 齋藤滋, 藤田恭之, 松田義雄, 宮下進, 周産期統計 (2017年), 日本産科婦人科学会雑誌, 2019, **71**, 862-869.
- 44) Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha S, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups, *J Pediatr*, 2010, **156**, 382-387.

- 45) Nagasato A, Kuramitsu T, Nakamura M, Kamimura H, Efficacy and Safety of Caffeine for Preterm Infants with Apnea at Less than 28 Weeks of Gestational Age, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2020, **46**, 452-459.
- 46) Doyle J, Davidson D, Katz S, Varela M, Demeglio D, DeCristofaro J, Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge, *J Perinatol*, 2016, **36**, 141-144.
- 47) Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N, High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial, *Eur J Pediatr*, 2015, **174**, 949-956.
- 48) Nagasato A, Kuramitsu T, Nakamura M, Kamimura H, Efficacy and Safety of Caffeine for Preterm Infants with Apnea According to Birth Weight, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2021, **47**, 372-379.
- 49) Waters B, Takayama M, Kashiwagi M, Hara K, Matsusue A, Kubo S, An autopsy case of acute ethanol intoxication with a high concentration of caffeine: A warning about dangerous drinking, *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 2020, **55**, 151-158.
- 50) 池松夏紀, Brian Waters, 原健二, 柏木正之, 松末綾, 高山みお, 久保真一, 法医剖検例における血中カフェイン濃度の概要, *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 2017, **52**, 297-305.
- 51) 高山みお, Brian Waters, 原健二, 柏木正之, 松末綾, 池松夏紀, 久保真一, カフェイン飲料・製剤の過剰摂取によるカフェイン中毒事故の 1 剖検例, *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 2016, **51**, 228-233.
- 52) Yamamoto T, Yoshizawa K, Kubo S, Emoto Y, Hara K, Waters B, Umehara T, Murase T, Ikematsu K, Autopsy report for a caffeine intoxication case and review of the current literature, *J Toxicol Pathol*, 2015, **28**, 33-36.
- 53) Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S, Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants, *J Perinatol*, 2013, **33**, 134-140.

- 54) Gao XB, Zheng Y, Yang F, Wang CH, Jiang ZH, Wu YE, Jacqz-Aigrain E, Ni SQ, Zhao W, Developmental population pharmacokinetics of caffeine in Chinese premature infants with apnoea of prematurity: A post-marketing study to support paediatric labelling in China, *Br J Clin Pharmacol*, 2021, **87**, 1155-1164.