

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

長郷 あかね

福岡大学薬学部実務薬剤学教室 〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

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

Akane Nagasato

Department of Pharmaceutical and Health Care Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

Apnea of prematurity is one of the most common problems in infants, especially in preterm infants and low birth weight infants. Methylxanthines are mainly used in drug therapy for apnea of prematurity. In this study, we focused on caffeine as a methylxanthine and investigated the efficacy and safety of caffeine for apnea of prematurity. The following results were obtained:

- 1) A comparative study of caffeine and aminophylline suggested that although caffeine showed no significant difference in effectiveness compared with aminophylline, it is superior in terms of safety.
- 2) Regarding the effects of caffeine in preterm infants of <28 weeks of gestational age at the start of administration, we suggested that the efficacy and safety were generally similar to those in preterm infants of ≥28 weeks of gestational age; however, the effects of treatment took a little longer to develop in the younger group than in the older group.
- 3) Our findings in the study of caffeine based on birth weight suggested that the greater the birth weight, the more likely efficacy will be observed, and although careful administration is required, the administration of caffeine to infants with a low birth weight may be feasible.
- 4) Our study using the blood caffeine concentrations suggested that the effect of caffeine is more likely to be obtained when the degree of growth is larger and administration started earlier, regardless of the blood caffeine concentration. In addition, we found that more mature infants may have faster metabolism and excretion than more immature ones.

keywords : caffeine, apnea, preterm infant, efficacy, safety

【緒言】

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^{1,2)}。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。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^{3,4)}が、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⁵⁻⁹⁾。本研究では、未熟児無呼吸発作に対する薬物療法の1つであ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および安全性に関する比較検討

【目的】

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いる¹⁰⁻¹²⁾。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および安全性について検討を行った。

【方法】

2014年7月1日から2016年6月30日の期間に、当院のneonatal intensive care unit (NICU) または growing care unit (GCU) 入院中にアミノフィリン製剤またはカフェイン製剤の投与を受けた患者を対象とした。投与1～10日目の無呼吸発作回数により有効性を、有害事象の頻度により安全性を評価した。なお、有害事象は頻脈、腹部膨満、高血糖、低Na血症の4項目とした。

【結果・考察】

無呼吸発作の改善率に有意な差は認められなかったが、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 (Table 1)。

Table 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 (Table 2)。

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。

Table 2. Adverse Events and Suspected Adverse Events Due to the Drug Administration

Day	All evaluation subjects of efficacy			i.v. at first dose ^{a)}		
	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

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

【目的】

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。

【方法】

2015年7月1日から2017年12月31日の期間に、当院のNICUまたはGCU入院中にカフェイン製剤の投与を受けた患者を対象とした。有効性および安全性の評価に関しては、第1章と同様に行った。なお、有害事象は頻脈、腹部膨満、高血糖、低Na血症の4項目とした。

【結果・考察】

28週以上群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、28週未満群では効果発現にやや時間を要した (Fig.1, ログランク検定; *p*<0.05)。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（Fig.2）。

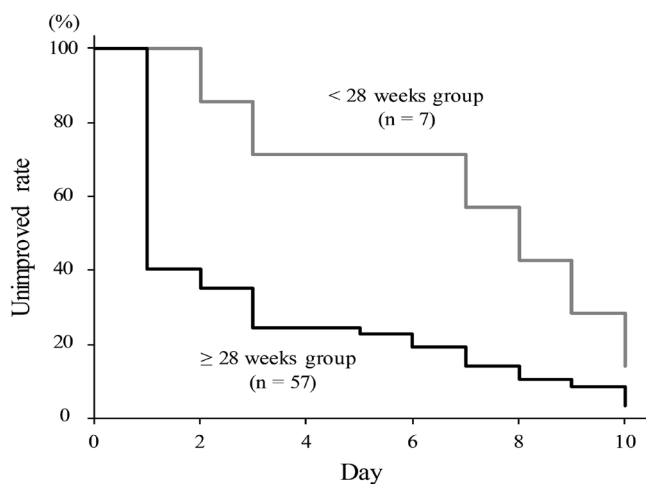


Fig. 1 Transition of unimproved rate in apnea attacks

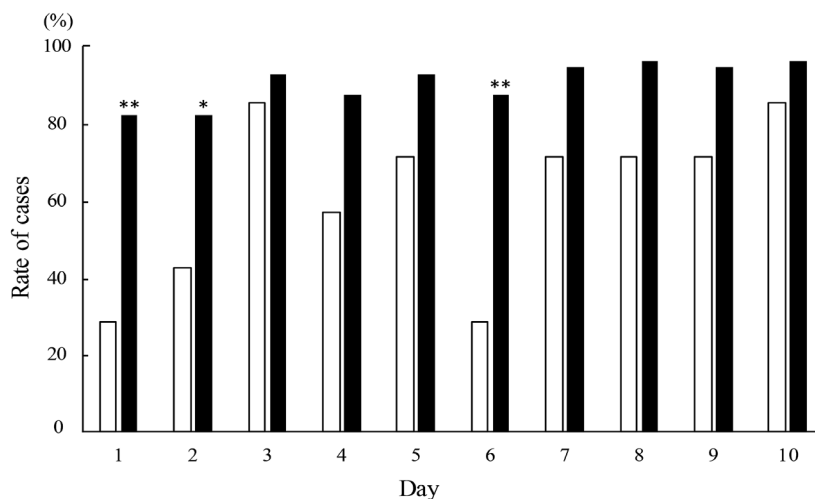


Fig. 2 Transition in the percentage of cases that showed “improvement” on each day
 □: <28 weeks group, ■: ≥28 weeks group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Fisher’s exact test.

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（Table 3）。

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。

Table 3. 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.

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

【目的】

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^{9, 13)}。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及び安全性について検討を行った。

【方法】

2015年7月1日から2018年12月31日の期間に、当院のNICUまたはGCU入院中にカフェイン製剤の投与を受けた患者を対象とし、出生体重が1000 g未満の患者をELBW群、1000～1500 g未満の患者をVLBW群、1500～2500 g未満の患者をLBW群に分類した。有効性及び安全性の評価に関しては、第1章および第2章と同様に行った。なお、有害事象は頻脈、腹部膨満、高血糖、低Na血症、過敏症の5項目とした。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た症例を調査した。

【結果・考察】

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 (Fig.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 (Fig.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。

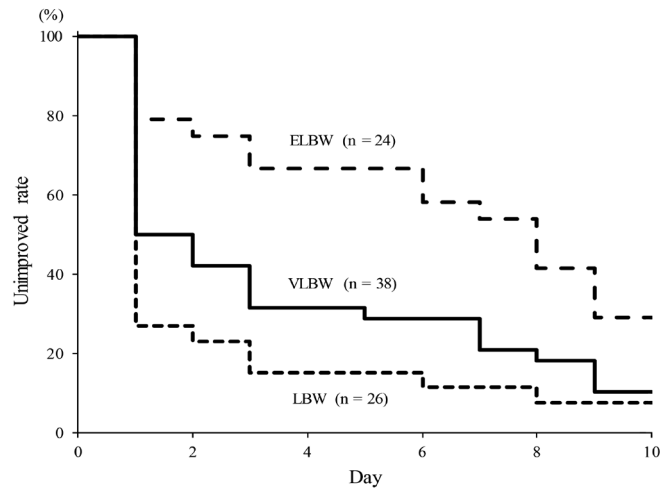


Fig. 3 Transition of unimproved rate in apnea attacks
 ELBW : extremely low birth weight, VLBW : very low birth weight,
 LBW : low birth weight.

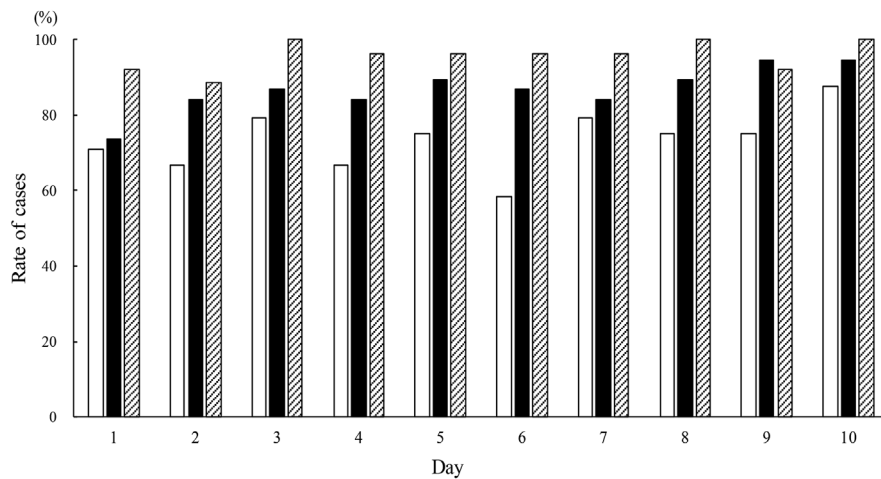


Fig. 4 Transition in the percentage of cases that showed “improvement” on each day
 □:ELBW group, ■:VLBW group, ▨:LBW group. The data were analyzed by
 Fisher’s exact test. ELBW : extremely low birth weight, VLBW : very low birth
 weight, LBW : low birth weight.

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 (Table 4)。

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、薬剤起因性が疑われる有害事象は多くないことが示唆された。

Table 4. 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.

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

【目的】

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。^{5, 10, 14, 15)} 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。

【方法】

2018年7月1日から2019年12月31日の期間に、当院のNICUまたはGCU入院中にカフェイン製剤の投与を受けた患者を対象とし、第1章～第3章と同様に、投与1～10日目の無呼吸発作回数および有害事象の頻度を調査した。なお、有害事象は頻脈、腹部膨満、高血糖、低Na血症の4項目とした。また、カフェインの血中濃度は、以下の条件で測定を行った；1) 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、効果不十分にて増量する場合は追加で採血を行う、2) 採血のタイミングは、投与2時間後から次回投与前の間とする、3) 採血は医師が行い、ヘパリン添加なしのスピッツへ採取する。以上の条件で採取した血液をLC-MS/MSにて分析した。

【結果・考察】

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 (Table 5)。第2章や第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^{16, 17)}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。

Table 5. The median (range) of each group in comparison between two groups by items and the *p*-value at each blood sampling point

	中央値(範囲)	<i>p</i> 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日以内群	1 (0-2) 日	0.05	0.28	0.10	0.05
生後4日以降群	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				

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（Fig.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。

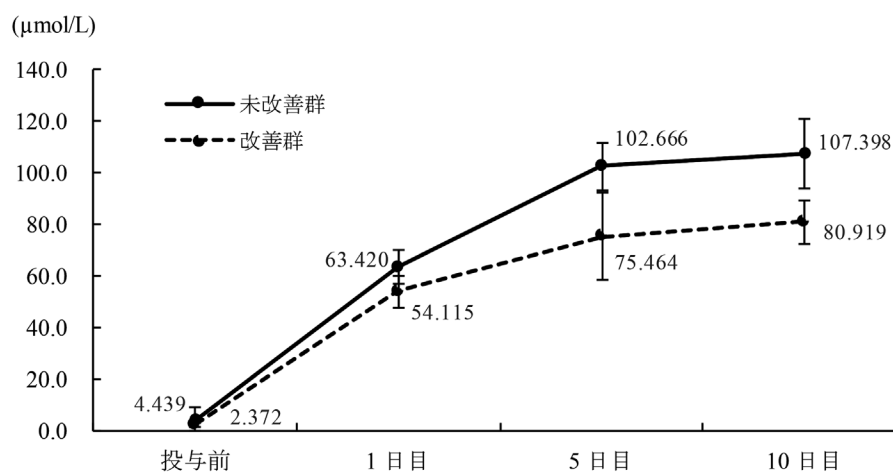


Fig. 5 Transition in the blood molarity of caffeine plus its' metabolites (theophylline, paraxanthine) Values are the mean.

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の投与では、血中カフェイン濃度はおおむね治療域内であり、薬剤起因性が疑われる有害事象は多くないことが示唆された。

【総括】

本研究では、未熟児無呼吸発作に対して、わが国でも広く使用されつつあるカフェインについて有効性および安全性を検証した。第1章では、従来薬のアミノフィリンとの比較により、カフェインは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章および第3章では、投与開始時の在胎週数が28週未満の早産児と在胎週数が28週以上の児との比較、または出生体重による比較により、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傾向にあるものの、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ことが示された。また、第4章では、血中カフェイン濃度による検討により、カフェインの効果は血中カフェイン濃度よりも、発育の程度や投与開始時の生後日数とより関連していること、および発育が良い児においては、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、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。

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ると考える。

【参考文献】

- 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, 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) Bhatia J, Current Options in the Management of Apnea of Prematurity, *Clin Pediatr (Phila)*, 2000, **39**, 327-336.
- 6) Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK, Apnea in the Newborn, *Indian J Pediatr*, 2008, **75**, 57-61.
- 7) Henderson-Smart DJ, Steer PA, Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants, *Cochrane*

Database Syst Rev, 2010 , CD000273 .

- 8) Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N, Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants, *Pediatr Neonatol*, 2016 , **57** , 408-412 .
- 9) Zhao J, Gonzalez F, Mu D, Apnea of prematurity: from cause to treatment, *Eur J Pediatr*, 2011 , **170** , 1097-1105 .
- 10) Mathew OP, Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies, *J Perinatol*, 2011 , **31** , 302-310 .
- 11) Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I, Caffeine therapy in preterm infants, *World J Clin Pediatr*, 2015 , **4** , 81-93 .
- 12) 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 .
- 13) 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 .
- 14) 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 .
- 15) 林子志美, 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.
- 16) 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 .
- 17) 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 .