

症 例 報 告

血液透析が有効と考えられた急性カフェイン中毒例
におけるカフェインおよび代謝物の血中濃度推移

光本(貝崎)明日香¹⁾, 渡邊 円香¹⁾, 宮本 和幸²⁾, 佐々木 純²⁾,
林 宗貴²⁾, 沼澤 聡¹⁾

¹⁾昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座毒物学部門

²⁾昭和大学藤が丘病院救命医学科

原稿受付日 2017年4月19日, 原稿受領日 2018年3月26日

**Analysis of caffeine and its metabolites in two patients with acute caffeine
intoxication successfully treated with hemodialysis**

Asuka Kaizaki-Mitsumoto¹⁾, Madoka Watanabe¹⁾, Kazuyuki Miyamoto²⁾, Jyun Sasaki²⁾,
Munetaka Hayashi²⁾, Satoshi Numazawa¹⁾

¹⁾Division of Toxicology, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, Showa University School of Pharmacy

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2018 ; 31 : 404-409)

Conditions observed in patients with caffeine intoxication include nausea/vomiting, lethal arrhythmias, and circulatory failure; these are thought to be caused not only by caffeine, but also by its metabolites including paraxanthine, theophylline, and theobromine. However, there are no reports yet demonstrating the blood levels of these metabolites in cases of caffeine intoxication. In this study, blood concentrations of caffeine and its metabolites were measured in two cases in which lethal doses of caffeine were presumed to have been ingested, and the efficacy of hemodialysis (HD) was examined. In 2 cases, in which the patients took caffeine of 9.3 g and 9.0 g, blood concentrations were 62.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 124.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on arrival at hospital, respectively. After HD, the concentrations became 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 35.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, and clinical signs and symptoms such as tachycardia improved, suggesting that HD is effective for the treatment of caffeine intoxication. On the other hand, no remarkable changes in blood concentration of the metabolites were observed after HD. These phenomena could be a result of removal by HD and production by metabolism at the same time.

Key words : caffeine intoxication, caffeine, metabolites, HPLC

はじめに

カフェインはコーヒー豆, 茶葉, コーラナッツなどに含まれる植物由来のプリンアルカロイドであり,

メチルキサンチン誘導体として知られている。覚醒作用, 解熱鎮痛作用を示すため, エナジードリンクなどと称される清涼飲料水や眠気予防薬・感冒薬といった OTC 医薬品などに含有されている。これらの製品は容易に入手できるため, 最近, 過剰摂取による急性中毒が散見される。症状は, 吐気・嘔吐, 致死的不整脈, 循環不全, 痙攣などが知られている

著者連絡先: 光本(貝崎)明日香
昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座毒物学部門
〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

が、これらはカフェインだけでなく、その代謝物であるパラキサンチン、テオフィリン、テオブロミンによっても生じると考えられる。しかし、カフェイン中毒患者において、代謝物の総濃度の測定や、代謝物個々の濃度測定を行った報告はほとんどない¹⁾。今回、致死量のカフェインを摂取したと推定される2症例において、カフェインおよび代謝物の血中濃度を測定し、血液透析による変化を検討したので報告する。

本研究は昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の倫理規定に従い行った。

I 症 例

1. 症例 1

患 者 : 20歳代, 男性。

既往歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 市販の眠気予防薬(エスタロンモカ[®]) 93錠(無水カフェイン 9.3 g)を内服し、2時間後に救急搬送された。

来院時現症 : 意識レベル E4V5M6, 身長 170 cm, 体重 91.5 kg (BMI 31.7), 体温 36.4 °C, 血圧 166/93 mmHg, 脈拍数 133/min, 呼吸数 20/min, SpO₂ 97% (室内気)で、消化器症状(嘔気)と著明な発汗を認めた。また、心電図で洞頻脈を認めた。

血液検査所見 : 動脈血液ガス(室内気) : pH 7.381, PCO₂ 44.1 mmHg, PO₂ 84.8 mmHg, HCO₃⁻ 25.6 mmol/L。

血算・凝固・生化学検査 : WBC 12,200/ μ L, Hb 16.0 g/dL, PLT 27.6 \times 10⁴/ μ L, PT-INR 0.92, APTT 23.1 sec, D-dimer 0.3 μ g/mL, TP 7.4 g/dL, Alb 4.3 g/dL, AST/ALT 47/119 IU/L, CK 70 IU/L, CK-MB 0.7 ng/mL 未満, TnT 0.006 ng/mL 未満, Na/K/Cl 140/3.6/100 mEq/L, Ca 9.6 ng/dL, IP 2.4 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Cre 0.80 mg/dL, 血糖 163 mg/dL, S-Osm 287 mOsm/kg, CRP 0.11 mg/dL。

経過 : 胃洗浄後に活性炭の投与、血液透析〔QB (quantity of blood flow) 180 mL/min, TA膜IV型〕を3時間行った。処置後、収縮期血圧 144 mmHg, 脈拍数 80/min と低下し、消化器症状(嘔気)の消失

も認められた。第3病日には、収縮期血圧 130 mmHg, 脈拍数 68/min となり、高血圧および頻脈は改善され、消化器症状(嘔気)も認めず、退院となった。

2. 症例 2

患 者 : 10歳代, 男性。

既往歴 : 特記事項なし。

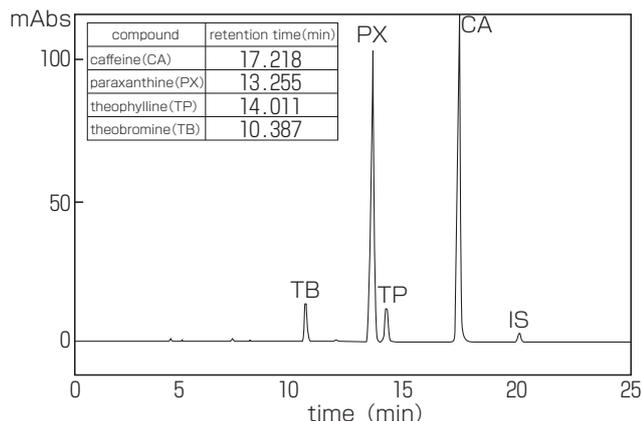
現病歴 : 眠気予防薬(エスタロンモカ[®]) 90錠(無水カフェイン 9.0 g)を内服し、3.5時間後(推定)に救急搬送された。

来院時現症 : 意識レベル E4V5M6, 身長 165 cm, 体重 59.7 kg (BMI 21.9), 体温 35.4 °C, 血圧 141/69 mmHg, 脈拍数 121/min, 呼吸数 22/min, SpO₂ 97% (室内気)で、興奮状態であり、消化器症状(嘔吐)も認められた。また、心電図で洞頻脈を認めた。

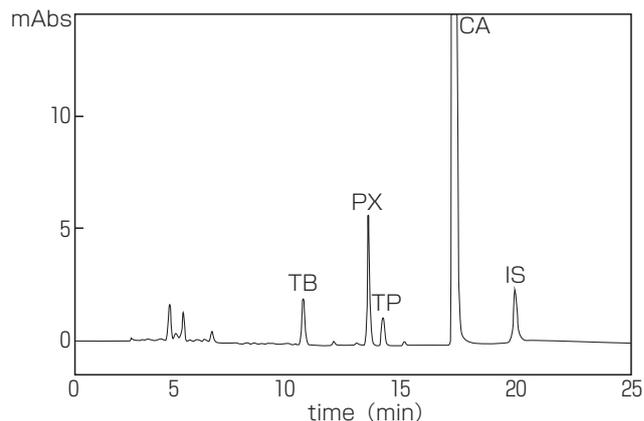
血液検査所見 : 動脈血液ガス(室内気) : pH 7.326, PCO₂ 37.3 mmHg, PO₂ 40.0 mmHg, HCO₃⁻ 19.0 mmol/L, Lactate 9.45 mmol/L。

血算・凝固・生化学検査 : WBC 27,200/ μ L, Hb 16.0 g/dL, PLT 26.5 \times 10⁴/mL, PT-INR 1.07, APTT 23.3 sec, D-dimer 0.1 μ g/mL, TP 8.3 g/dL, Alb 5.1 g/dL, AST/ALT 26/32 IU/L, CK 163 IU/L, CK-MB 2.1 ng/mL, TnT 0.006 ng/mL 未満, Na/K/Cl 150/2.6/101 mEq/L, Ca 9.8 mg/dL, IP 3.8 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Cre 1.06 mg/dL, 血糖 263 mg/dL, S-Osm 298 mOsm/kg, CRP 0.03 mg/dL 未満。

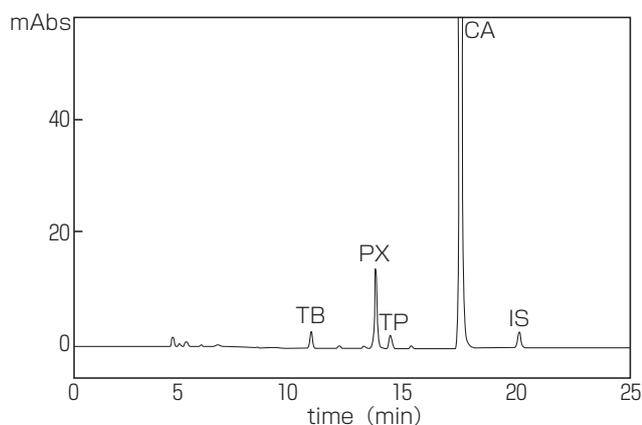
経過 : 胃洗浄後に活性炭の投与、血液透析(QB 180 mL/min, TA膜IV型)を2時間行った。処置後、収縮期血圧 121 mmHg, 脈拍数 100/min となり、高血圧および頻脈は改善され、消化器症状(嘔吐)も消失した。しかし、第2病日にCK 2,511 IU/Lとなり、高CK血症を認めた。また、右肘関節全体の痛みを訴え、圧迫にて増強し、やや熱感が認められたが腫脹はなかった。単純X線撮影では、関節周囲に明らかな異常は認められなかった。第3病日にCK 6,191 IU/Lとさらに高値を示したため、生理食塩液 1,500 mLで補液を行った。第4病日にCK 146 IU/Lとなり、症状改善し退院となった。



A : Spiked serum containing caffeine and its metabolites



B : Serum of case 1 before hemodialysis



C : Serum of case 2 before hemodialysis

Fig. 1 HPLC chromatogram

IS : internal standard

II 薬毒物分析

1. 試験溶液の調整

血清 200 μL に硫酸アンモニウム 250 mg を加え、1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Tokyo Chemical Industry, 内標準物質) 50 μL , 0.1% 酢酸 200 μL , クロロホルム・イソプロピルアルコール (85 : 15) 6 mL を加え、200 rpm で 10 分間振盪した。これを 2,000 \times g で 5 分間遠心分離し、下層を回収した後、窒素気流下で溶媒を除去した。残渣に 200 μL の移動相 A を加え、フィルター濾過したものを HPLC 分析に供した。ただし、症例 1 の透析前血清は 50 μL 、症例 2 の透析前血清は 40 μL を用い、滅菌水で 200 μL とした後、上記操作を行った。

また、ヒト標準血清 (Sigma-Aldrich) にカフェイン (0.2~10 μg , Wako Chemical), パラキサンチン (0.2~10 μg , Toronto Research Chemicals), テオフィリン (0.01~1.0 μg , Wako Chemical), テオブロミン (0.01~1.0 μg , Wako Chemical) を加え、同

様に抽出したものを検量線作成用サンプルとし、検量線を作成した。

2. 高速液体クロマトグラム分析

液体クロマトグラムは、SPD-M10A (Shimadzu Co.) を用いた。分析カラムには Prodigy 5u ODS column (150 \times 4.6 mm, 5 μm particle size, Phenomenex) を用い、波長 280 nm で測定した。移動相 A に 0.1% 酢酸 : メタノール : アセトニトリル (91 : 4 : 5), 移動相 B に 0.1% 酢酸 : メタノール (60 : 40) を用い、流速は 1 mL/min とした。移動相 A 液 100% で分析を開始し、14 分かけて移動相 B 液 100% とした後、10 分間保持した。

3. 測定結果

本実験条件により、ヒト血清中のカフェインおよびその代謝物の一斉測定が可能であった (**Fig. 1**)。症例 1 では、病着時の血中カフェイン濃度は 62.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と中毒域血中濃度を示していたが、HD 後

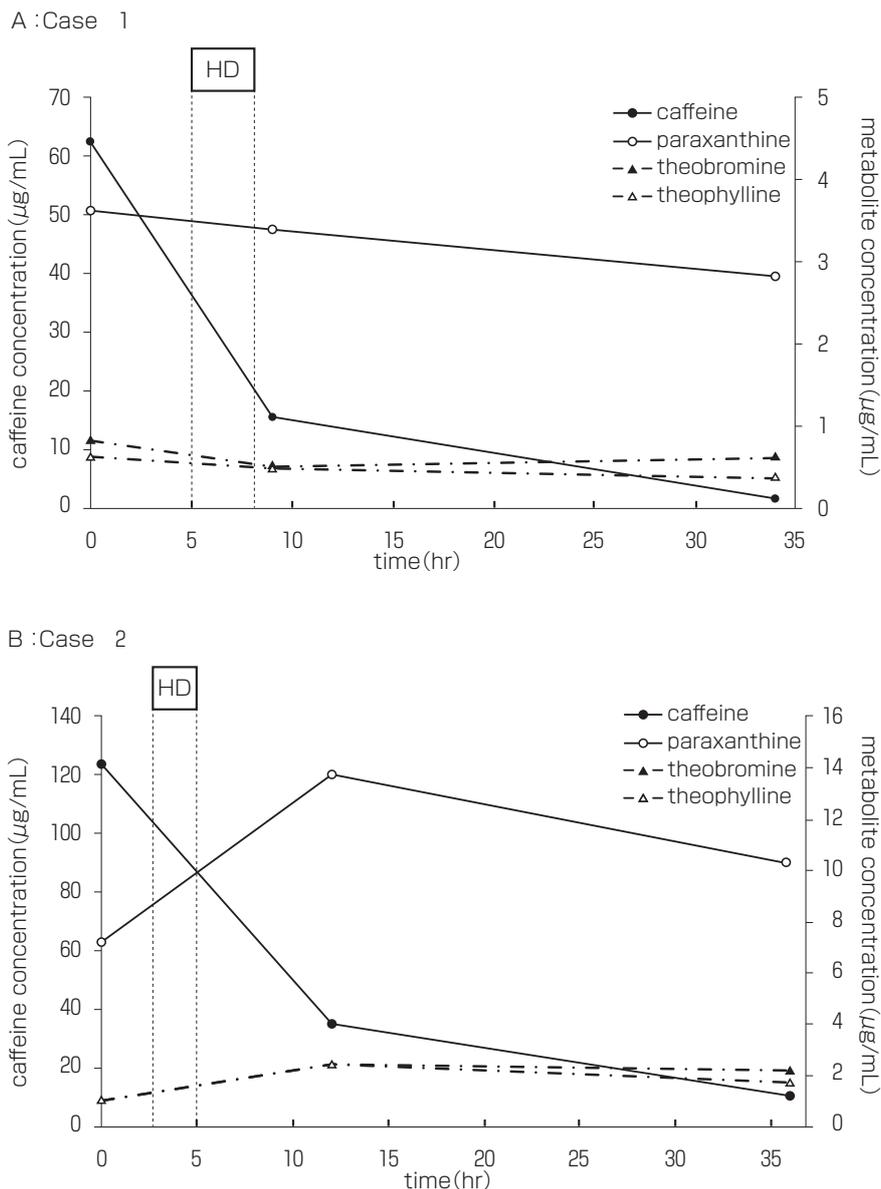


Fig. 2 Changes in serum concentrations of caffeine and its metabolites
HD : hemodialysis

(病着 9 時間後) 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と中毒域濃度以下まで低下し, 病着 34 時間後には 1.59 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった (Fig. 2A)。また, 病着時の代謝物の濃度は, パラキサンチン 3.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, テオフィリン 0.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$, テオブロミン 0.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, HD による著明な濃度低下は認められないものの, 経時的な濃度減少が認められた (Fig. 2A)。

一方, 症例 2 の病着時血中カフェイン濃度は, 124.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と致死的な血中濃度を示していたが, HD 後 (病着 12 時間後) に 35.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 病着 36 時間後に 11.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった (Fig. 2B)。また, 病着時の代謝物の濃度は, パラキサンチン 7.25

$\mu\text{g}/\text{mL}$, テオフィリン 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, テオブロミン 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, HD による著明な濃度低下は認められず, HD 後 (病着 12 時間後) の濃度はそれぞれ 13.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 病着 36 時間後の濃度はそれぞれ 10.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ といずれも病着時の濃度を上回っていた (Fig. 2B)。

III 考 察

ヒトにおける経口摂取でのカフェイン中毒量は 1~3 g, 致死量は 5~50 g とされ, 中毒域血中濃度は 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上, 致死的血中濃度は 80~100 $\mu\text{g}/$

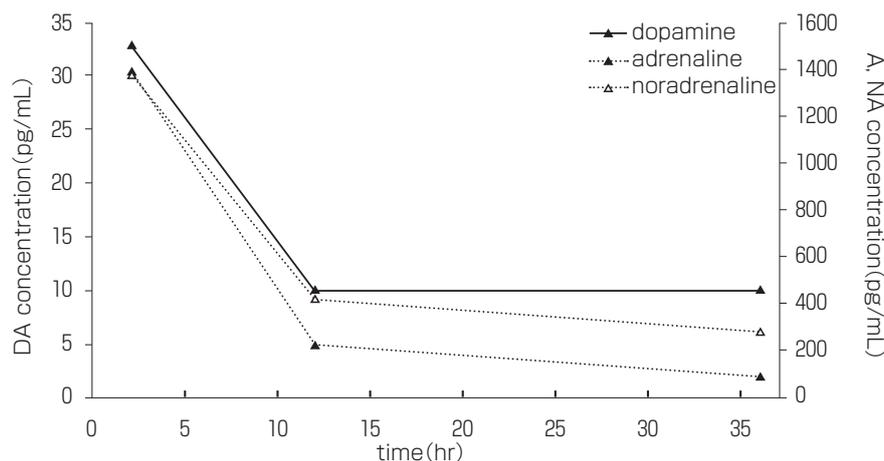


Fig. 3 Changes in catecholamine concentrations in case 2

DA : dopamine, A : adrenaline, NA : noradrenaline

mL以上とされている²⁾。症例1, 2の無水カフェイン服用量は, それぞれ9.3 g, 9.0 gと推定され, いずれも致死相当量であった。また, 搬送時における血中カフェイン濃度は, 症例1では62.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と中毒域血中濃度を示しており, 症例2では124.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と致死的な血中濃度を示していた (Fig. 2)。

カフェイン中毒に対する治療法には, 対症療法や活性炭投与, 血液浄化法などがある。カフェインは分子量が194.19と小さく, 蛋白結合率36%, 分布容積0.6~0.8 L/kgであることから, 血液浄化法のなかでも血液透析(以下, 透析)が有効と考えられた。そこで透析を施行した結果, 症例1, 2ともにカフェイン濃度の顕著な低下が認められた (Fig. 2)。また, 血圧, 頻脈などの臨床症状の改善も認められた。カフェインの半減期は通常4~6時間であるが, 過量摂取時は約15時間に延長することが知られているため²⁾, 症例1, 2における半減期は15時間程度であると考えられる。しかし, 症例1では病着9時間後に15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 症例2で病着12時間後に35.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり, 病着時の24~28%程度のカフェイン濃度であった。これらの結果から, カフェイン中毒時のカフェイン除去に透析が有効であると考えられた。

症例2においては, 透析前のアドレナリン(基準値100 pg/mL未満), ノルアドレナリン(基準値100~450 pg/mL未満), ドパミン(基準値30 pg/mL未満)の血中濃度がそれぞれ1,390 pg/mL,

1,380 pg/mL, 33 pg/mLであり, いずれも基準値を超えていたが, HD施行後, アドレナリン, ノルアドレナリン, ドパミン濃度の著明な低下が認められた (Fig. 3)。これらのことから, 症例2において認められたカテコラミン濃度上昇は, カフェインのアデノシン受容体拮抗作用やホスホジエステラーゼ阻害作用により, cAMPが増加し, カテコラミンの遊離促進が生じたためであると考えられた。

一方, カフェインの代謝物であるパラキサンチン, テオフィリン, テオブロミンは, カフェイン同様に低分子量であり, 蛋白結合率が低く, 分布容積も小さいが, カフェインと異なり, 透析による顕著な濃度低下は認められなかった。病着時のパラキサンチン血中濃度は, カフェインの約17分の1であり, テオフィリン, テオブロミンの血中濃度はカフェインの約77分の1から124分の1と, カフェインに比べ低濃度であったため, 透析膜内外の濃度勾配を利用した拡散現象により薬物を除去するHDの効率がよくなかった可能性が考えられる。活性炭による直接血液灌流(DHP)であれば, 濃度勾配を利用しないため, 血中濃度が低い場合でも中毒起因物質の除去が可能であると考えられること, また, DHPとHDの併用により, カフェインおよび代謝物の濃度低下を認めたという報告があることから¹⁾, カフェインの代謝物除去にはHDよりもDHPが優れている可能性が考えられた。また, HD後も血中に残っているカフェインや, 体内分布していたカ

フェインが代謝されたことにより代謝物の生成が生じたため、HD後もカフェインの血中濃度が中毒域以上であった症例2においては、病着時よりも病着12時間後で代謝物の血中濃度が高くなった可能性が考えられる。

カフェインは約80%がパラキサンチン、約10%がテオブロミン、約4%がテオフィリンに代謝されることが知られている。パラキサンチンの中毒濃度に関して報告はないものの、パラキサンチンのアデノシン受容体拮抗作用は、カフェインの約2倍強いことが報告されており³⁾⁴⁾、カフェインの中毒濃度が25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であることから、症例2で認められたパラキサンチンの最大濃度13.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、軽視できない濃度であったと考えられる。症例2においては、透析後に高血圧、頻脈の改善を認めたことから、本症例ではパラキサンチンは中毒作用を示さなかったと考えられるが、とくに、致死量のカフェイン摂取が推定され、服用から搬送までに時間がかかり、胃洗浄・透析施行前にカフェインが吸収され体内に分布している可能性が高い症例においては、透析後も患者の経過に注意を払う必要があると考えられる。

一方、テオフィリンのアデノシン受容体拮抗作用はカフェインの約2~3倍強いこと²⁾⁴⁾、また、カフェインよりもわずかにホスホジエステラーゼ阻害作用が強いことが報告されているが⁵⁾、2症例におけるテオフィリンの血中濃度は治療域(8~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を大きく下回っていた(Fig. 2)。また、テオブロミンのアデノシン受容体拮抗作用はカフェインに比べ著しく弱く、ホスホジエステラーゼ阻害作用はカフェインと同程度であることが報告されており⁴⁾、2症例において検出された血中濃度は最大で2.44

$\mu\text{g}/\text{mL}$ と低かった(Fig. 2)。

これらのことから、カフェイン中毒例において、テオフィリンやテオブロミンが中毒作用を引き起こす可能性はきわめて低いと考えられる。

結 語

致死量のカフェインを摂取した症例に対し、早期の血液透析が奏効した2例を経験した。2症例とも不整脈や痙攣などの重篤な合併症もなく、良好な転帰をたどった。

カフェインの血中濃度の測定は一般の医療機関では困難であるため、致死量を超える摂取が考えられる症例では、DHPないしHD、あるいは両者の併用を早期に行うことが重要と考えられた。

[利益相反]

開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 北村淳, 宮部浩道, 植西憲達, 他: 眠気予防薬の多量服用によるカフェイン中毒の2例. 日臨救医誌 2014; 17: 711-5.
- 2) 福本真理子, 友田吉則: カフェインの基礎毒理学. 中毒研究 2016; 29: 339-42.
- 3) Kull B, Arslan G, Nilsson C, et al: Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 65-75.
- 4) Fredholm BB, Irenius E, Kull B, et al: Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 443-8.
- 5) Monteiro JP, Alves Ng, Oliveira PF, et al: Structure-bioactivity relationships of methylxanthines: Trying to make sense of all the promises and the drawbacks. *Molecules* 2016; 21. pii: E974. doi: 10.3390/molecules21080974.

要 旨

急性カフェイン中毒の症状として、吐気・嘔吐、致死的不整脈、循環不全などが知られているが、これらはカフェインだけでなく、その代謝物であるパラキサンチン、テオフィリン、テオブロミンによっても生じると考えられる。しかしカフェイン中毒患者において、代謝物の測定が行われているケースはほとんどない。今回、致死量のカフェインを摂取したと推定される2症例において、カフェインおよび代謝物の血中濃度を測定し、血液透析(HD)による変化を検討した。

2症例はそれぞれ9.3 g、9.0 gのカフェインを摂取し、病着時の血中濃度はそれぞれ62.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、124.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、HD後15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、35.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、頻脈などの臨床症状の改善も認められたことから、カフェイン中毒の治療にHDが有効であると考えられた。一方、代謝物はHDによる著しい血中濃度低下は認められなかった。これはHDによる除去と代謝による生成が同時に生じた結果であると考えられた。