

## 原 著 論 文

当院に救急搬送されたカフェイン中毒患者の  
カフェイン血中濃度と重症度の関係一 林 亮<sup>1)</sup>, 鈴木 銀河<sup>1)</sup>, 渡辺 雅之<sup>1)</sup>, 山本 咲<sup>1)</sup>,  
中道 嘉<sup>1)</sup>, 青山 剛一<sup>2)</sup>, 本多 満<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 東邦大学医療センター大森病院救命救急センター<sup>2)</sup> 東邦大学医療センター大森病院薬剤部

原稿受付日 2019年8月30日, 原稿受領日 2020年4月14日

Relationship between caffeine blood concentration and severity in patients  
transported to an emergency departmentRyo Ichibayashi<sup>1)</sup>, Ginga Suzuki<sup>1)</sup>, Masayuki Watanabe<sup>1)</sup>, Saki Yamamoto<sup>1)</sup>,  
Yoshimi Nakamichi<sup>1)</sup>, Koichi Aoyama<sup>2)</sup>, Mitsuru Honda<sup>1)</sup><sup>1)</sup> Department of Critical Care Center, Toho University Medical Center Omori Hospital<sup>2)</sup> Pharmacy Department, Toho University Medical Center Omori Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2020 ; 33 : 321–326)

**Introduction** : Some medical facilities do not have equipment to quickly determine blood caffeine concentration in patients with suspected caffeine intoxication. Most such facilities must thus depend on the clinical characteristics of patients and reported caffeine consumption when diagnosing and treating suspected caffeine intoxication.

**Purpose** : To identify clinical and laboratory markers that indicate severe caffeine intoxication.

**Patients and Methods** : The analysis included data from 21 patients with dangerously high blood caffeine concentrations who received a diagnosis of acute drug intoxication and presented at our critical care center during the period from 2007 through 2018. This retrospective study analyzed patient records, including age, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score, blood caffeine level, serum potassium level, creatine kinase level, blood glucose level, systolic blood pressure, heart rate, respiration rate, state of consciousness, body temperature, and lactic acid level. The patients were divided into two groups : those with moderate caffeine intoxication (blood caffeine concentration, 25 to <80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and those with severe caffeine intoxication (blood caffeine concentration,  $\geq 80 \mu\text{g}/\text{mL}$ ).

**Results** : The mean blood caffeine concentrations in the 21 patients was 51.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Mean potassium level was 3.1 mEq/L, and mean heart rate was 100 beats per minute. Caffeine intoxication was classified as moderate in 17 patients and severe in 4 patients (mean blood caffeine concentration, 48.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 97.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively). Patients with severe intoxication had a significantly lower mean serum potassium level (2.5 mEq/L) and a significantly higher mean heart rate (125 beats per minute) (*p*

著者連絡先 : 一 林 亮  
東邦大学医療センター大森病院救命救急センター  
〒143-0015 東京都大田区大森西 6-11-1  
E-mail : ryou.ichibayashi@med.toho-u.ac.jp

<0.05 for both). These two factors were significantly associated with severe caffeine intoxication in receiver operating characteristic curve analysis : the cut-off values were 108 beats per minute and 2.6 mEq/L, respectively.

**Conclusion** : Rapid heart rate and low serum potassium level were associated with severe caffeine intoxication.

**Key words** : caffeine, blood concentration, blood purification therapy

## はじめに

2015年、エナジードリンクを大量に摂取したことにより20代男性が急性カフェイン中毒で死亡したことを契機に、カフェインの有害作用が一般的にも広く認知されるようになった。2017年に日本中毒学会がカフェイン中毒の実態調査を行ったが、カフェイン錠剤・エナジードリンクの普及により5年間で101人の中毒患者が報告され、そのうち3人が死亡していた<sup>1)</sup>。

カフェイン含有の錠剤、飲み物などの多量摂取の情報がない場合、カフェイン中毒を診断することは困難である。一般に嘔気などの消化器症状、頻脈、低カリウム血症、乳酸アシドーシスを認めた場合、カフェイン中毒を疑う。しかし、わが国では迅速にカフェイン血中濃度を測定できる施設は限られており、臨床症状・所見や推定カフェイン内服量から診断、治療を行っている施設が多い。カフェイン中毒は致死性不整脈により循環破綻する場合があります、迅速な対応が求められる。治療としては、全身管理のうえ胃洗浄、活性炭投与、血液浄化療法 (blood purification ; 以下 BP) が行われる。しかし、BPの導入はカフェイン血中濃度と症状が判断基準となっており<sup>2)</sup>、迅速に測定できない施設では摂取量と臨床症状を中心に導入を考えなければならない。

われわれの施設では2007年より高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) によりカフェイン血中濃度を測定している。心室細動、痙攣重積、ショックを呈している症例であれば経皮的心肺補助装置 (以下 PCPS)、BPの使用を容易に決断できる。しかしそのような所見がない場合、重症度判定するためには血中濃度を測定しなければならず、迅速な判

断が困難となる。そこで、われわれは当院でのカフェイン血中濃度の結果から診断・重症度に影響を与える因子を調査・検討した。

## I 対象および方法

### 1. 対象

2007~2018年に当院救命救急センターに搬送され、急性薬物中毒の診断でカフェイン血中濃度がHPLCで検出された患者は70例認められた。全70例のうちカフェイン血中濃度 $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ の中毒量群・致死量群を示した患者21例を対象とした。なお当院に入院しなかった症例は除外した。

### 2. 方法

診療録より後方視的に患者背景、症状、血液検査、治療内容を調査した。 $25 \mu\text{g/mL} \leq$ カフェイン血中濃度 $< 80 \mu\text{g/mL}$ を中毒量群、 $80 \mu\text{g/mL} \leq$ を致死量群とし2群に分け検討した。来院時の血液をHPLC (装置：島津製作所製 LC-20A, 紫外吸光度検出器：島津製作所製 SPD-M20A) を用いて血中カフェインのピーク面積を測定し、標準品との比を求めてカフェイン血中濃度を算出した。年齢、APACHE IIスコア、カフェイン血中濃度、血清カリウム値、血中CK値、血糖値、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、Glasgow coma scale (以下 GCS)、体温、血中乳酸値、pH、ICU入室期間、入院期間などについてはMann-Whitney's U testを用いて有意差検定を行った。性別、不穏、嘔気などの消化器症状、胃洗浄、活性炭投与、マグコロール (クエン酸マグネシウム液) 投与についてはPearson's chi-square testを用いて有意差検定を行った。 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。数値は中央値 (最小値-最大値) で表示した。

**Table 1 Characteristics of patients with caffeine poisoning**

	n = 21
Age (years)	23 (13-71)
Gender (M/W)	3/18
Agitation	1
Vomiting	9
Gastric lavage	21
Activated carbon	21
Magcoral	21
BP	2
APACHE II score	1 (0-26)
Blood caffeine concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	51.9 (26.3-130.0)
K (mEq/L)	3.1 (2.2-4.5)
CK (IU/L)	91 (37-4,850)
Glucose (g/dL)	132 (85-250)
Lactate	1.2 (1.1-6.0)
pH	7.44 (7.32-7.65)
sBP (mmHg)	111 (80-136)
HR (/min)	100 (65-166)
RR (/min)	24 (12-32)
GCS	15 (3-15)
BT ( $^{\circ}\text{C}$ )	36.4 (35.0-39.3)
Length of ICU stay	2 (1-9)
Length of hospital stay	2 (1-17)

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, sBP : systolic Blood Pressure, HR : Heart Rate, RR : Respiratory Rate, GCS : Glasgow coma scale, BT : Body Temperature, BP : Blood Purification

本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会の承認を得ている(審査番号 M19091)。

## II 結 果

当院 HPLC でカフェイン濃度が検出された患者 70 例はすべて自殺企図による急性薬物中毒患者であった。そのうち 67 例が OTC 薬物過量服薬によるもので、カフェイン錠剤・含有飲料によるものは 3 例であった

カフェイン血中濃度が  $25 \mu\text{g/mL}$  以上であった 21 例は年齢 23 歳と若く、女性が 18 例と多くを占めた。カフェイン血中濃度の中央値は  $51.9 \mu\text{g/mL}$  であった。消化器症状は 9 例で血清カリウム値は  $3.1 \text{ mEq/L}$  と低値であった。心拍数 100 回/min, 呼吸数 24 回/min で頻脈, 頻呼吸を認めた。胃洗浄, 活性炭投与, マグコロール投与は全例で施行された。BP は 2 例に施行された (Table 1)。

中毒量群 17 例, 致死量群 4 例であった。カフェイン錠剤・カフェイン含有飲料による中毒は 3 例ですべて致死量群であった。その他 18 例は OTC 薬

物過量服薬に伴うものであった。死亡例はなかった。中毒量群と致死量群の比較では APACHE II スコアが致死量群で高い傾向にあるが, 中央値は 5.5 であった。中毒量群のカフェイン血中濃度(中央値)は  $48.8 \mu\text{g/mL}$ , 致死量群は  $97.9 \mu\text{g/mL}$  であった。消化器症状は致死量群全例で認め, 血清カリウム値は致死量群でより低い値を示した。また, 心拍数は 125 回/min とより頻脈であった。ICU 入室期間, 入院期間は致死量群で長かった。BP は致死量群の 2 例に行われていた (Table 2)。

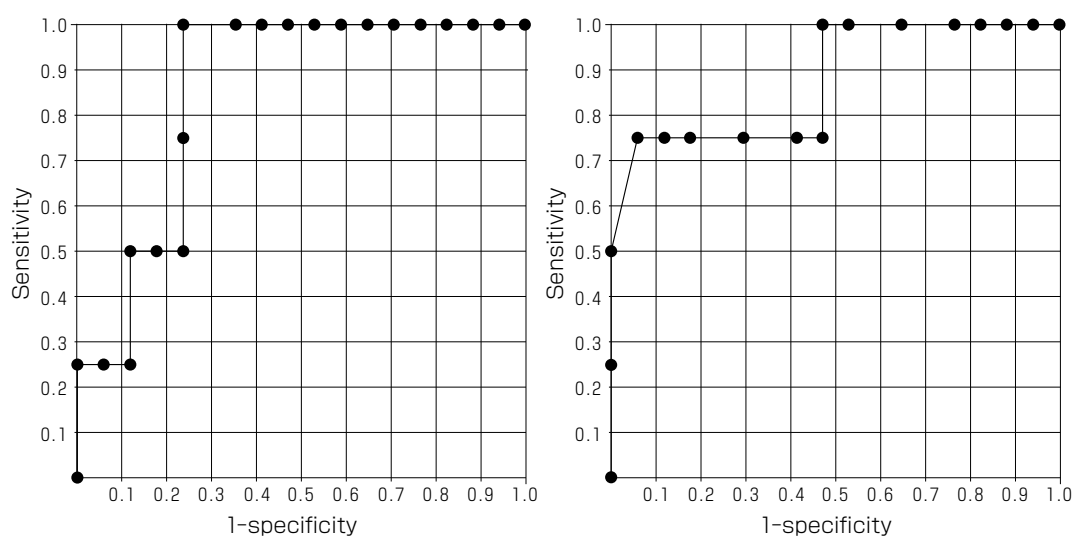
致死量群全例で血清カリウム低値, 頻脈を認めたため, 致死量群を目的因子として, 心拍数と血清カリウム値の ROC 曲線で cut-off 値を求めた。心拍数の cut-off 値は 108 回/min で感度 100%, 特異度 76.5% であった。血清カリウム値の cut-off 値は  $2.6 \text{ mEq/L}$  で感度 75.0%, 特異度 94% であった (Fig 1)。

致死量群の特徴はカフェインの錠剤・含有飲料による中毒であること, 消化器症状を全例に認めること, 中毒量群と比較して頻脈, 低カリウム血症がより悪いことがあげられた。

**Table 2 Characteristics of patients with moderate and severe caffeine intoxication**

	Poisoning dose group (n = 17)	Lethal dose group (n = 4)	p value
Age (years)	24 (13-71)	16.5 (15-46)	0.30
Gender (M/W)	2/15	1/3	0.50
Agitation	0	1	-
Vomiting	5	4	-
Gastric lavage	17	4	-
Activated carbon	17	4	-
Magcoral	17	4	-
BP	0	2	-
APACHE II score	1 (0-26)	5.5 (2-20)	0.06
Blood caffeine concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	48.8 (26.3-78.7)	97.9 (80.0-130.0)	-
K (mEq/L)	3.3 (2.5-4.5)	2.5 (2.2-3.2)	0.02
CK (IU/L)	77 (37-841)	340 (56-4850)	0.37
Glucose (g/dL)	126 (85-203)	180 (126-250)	0.13
Lactate	2.5 (1.1-6.0)	4.8 (1.2-5.6)	0.30
pH	7.44 (7.35-7.66)	7.46 (7.32-7.51)	0.36
sBP (mmHg)	110 (90-136)	111 (80-120)	0.65
HR (/min)	90 (65-139)	125 (118-166)	0.03
RR (/min)	18 (12-30)	20 (16-32)	0.66
GCS	15 (3-15)	15 (3-15)	0.65
BT ( $^{\circ}\text{C}$ )	36.4 (35.2-39.3)	36.6 (35.0-37.1)	0.69
Length of ICU stay	2 (1-9)	6 (5-7)	0.01
Length of hospital stay	2 (1-11)	10.5 (5-17)	0.01

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, sBP : systolic Blood Pressure, HR : Heart Rate, RR : Respiratory Rate, GCS : Glasgow coma scale, BT : Body Temperature, BP : Blood Purification

**Fig. 1 Results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis**

ROC curve analysis was used to determine if serum potassium level and heart rate predict severe caffeine poisoning.

Right : Serum potassium level, Left : Heart rate

### Ⅲ 考 察

カフェインには競合的アデノシン受容体拮抗作用、内因性カテコラミン遊離促進による $\beta$ -アドレナリン受容体刺激作用、筋小胞体からのカルシウム遊離

促進、ホスホジエステラーゼ阻害作用による細胞内cAMP増加作用がある。中毒症状はこれらの薬理作用が増強されることで生じる<sup>3)</sup>。具体的な症状としては昏睡・せん妄・痙攣(中枢神経刺激作用)、呼吸困難(気管支平滑筋弛緩作用)、頻脈性不整脈・

血圧低下(心筋刺激作用), 低カリウム血症(利尿作用), 代謝性アシドーシス・横紋筋融解症(骨格筋興奮作用), 嘔吐, 腹痛などがあげられる<sup>3)</sup>。

多彩な症状をきたし特異的な症状がないため, カフェイン血中濃度を測定することが診断の手助けになり, 重要であるとする報告は多い<sup>4)</sup>。しかし, わが国では迅速に血中濃度を測定できる施設は少ないため, 血中濃度測定以外の診断の手引きが必要となる。今回われわれの施設のカフェイン中毒の特徴として若年女性, 嘔吐, 低カリウム血症, 頻脈があげられた。他の調査でも同様の結果が得られている。よって何らかの中毒を疑うエピソードがある場合, 上記を認めるならばカフェイン中毒を疑って診療を行うべきである<sup>3)</sup>。では, 血中濃度が迅速に測定できない場合, どのような治療を行えばよいか問題となる。摂取量と血中濃度には関連性があり, 摂取量がわかればカフェイン血中濃度を予測することができる<sup>5)6)</sup>。しかし, 摂取量の詳細が不明の場合は血中濃度を推測することも困難となる。

今回われわれの中毒量群と致死量群の比較検討において, 致死量群で心拍数は多く, 血清カリウム値は低値であった。消化器症状は致死量群全例で認められており, 嘔吐によるカリウム排泄とカフェイン自体の薬理作用である利尿が重なって, 致死量群では著明に血清カリウム値が低下したものと考えられた。カフェインの症状は濃度依存性と報告されており, 心拍数は濃度が上昇することで頻脈, 頻脈性不整脈の程度が悪化する<sup>1)</sup>。過去の報告例でも血中濃度が80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える症例は上室性頻拍, 心室頻拍, 心室細動など多彩な頻脈性不整脈を認めている<sup>1)7)~10)</sup>。本症例全例において胃洗浄, 活性炭・下剤は投与されている。カフェイン中毒の死因は血中濃度高値による致死性不整脈によることが多く, これが予防できればよい。血中濃度高値を急速に低下させる治療の選択肢としてBPがある<sup>10)~12)</sup>。BPは血液透析療法と血液吸着療法があるが, どちらも有効性が示唆されている<sup>6)8)11)</sup>。導入の判断基準として, ①血中濃度80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上およびいくつかの身体症状, ②血中濃度40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で痙攣, ショック, 心室性不整脈などを呈する場合が提唱されている<sup>2)</sup>。

われわれの報告でBP施行患者が全体で2例, 中毒量群のカフェイン血中濃度の中央値が48.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることを考えるとこの判断基準では多くの症例がBPの適応となる。血中濃度が測定できない施設が大部分で死亡例も散見される重篤な中毒であるため, over triageであったとしても積極的に導入すべきかもしれない。ではどのような症例に導入すべきなのであろうか。今回の調査で致死量群の心拍数のcut-off値は108回/minで血清カリウム値のcut-off値は2.6 mEq/Lであった。Table 2からも致死量群でより頻脈, 低カリウム血症をきたしており重症度を反映していると考えられる。致死量群では全例で頻回に嘔吐している。このため血中濃度が迅速に測定できない施設でカフェイン中毒が疑われる場合, 頻回の嘔吐, 心拍数108回/min, 血清カリウム値2.6 mEq/Lは致死量を予測するため, BPを導入する一つの指標になるのではないかと考えられる。

一方, カフェインはキサンチン誘導体の一種であるため, テオフィリン血中濃度測定もカフェイン中毒の診断やBP導入, 効果判定に利用されており, 報告されている<sup>3)10)13)</sup>。しかし重症度との関連について報告はなく, 診断, 効果判定に有用であるとする報告もあれば, 代用がきかないとする報告もあり, 筆者らは参考程度と考えている。そして, 何よりこのテオフィリン濃度ですら, 迅速に測定できない施設が多いのがわが国の実情であり, 急性期の治療には利用できないと考えられている。

わが国ではエナジードリンクの乱用により自殺以外でのカフェイン中毒例の増加も懸念されており<sup>1)7)</sup>, 今後も症例は増加していくことが予測される。カフェイン中毒を診療するにあたって, 血中濃度が測定できなくても迅速に重症度を評価できることは, BPの適応や悪化予測因子にも利用でき, 重要である。

## 結 語

カフェイン血中濃度が高値であればより心拍数(108回/min以上)は速く, 血清カリウム値(2.6 mEq/L以下)は低値を示す。カフェイン中毒を疑うポイントである嘔気などの消化器症状, 頻脈, 低

カリウム血症はそのまま重症度も反映する。カフェイン中毒の血液浄化療法の導入は血中濃度、症状から判定しなければならない。カフェイン血中濃度を測定できない施設において、これらより重症度を判定し、血液浄化療法導入の一助になるよう、今後も症例の蓄積が必要である。

本論文の概要は第41回日本中毒学会総会・学術集会(2019年, 埼玉)で発表した。

〔利益相反〕

開示すべき利益相反はありません。

## 【文 献】

- 1) Kamijo Y, Takai M, Fujita Y, et al : A retrospective study on the epidemiological and clinical features of emergency patients with large or massive consumption of caffeinated supplements or energy drinks in Japan. *Intern Med* 2018 ; 57 : 2141-6.
- 2) Hoffman RJ : Methylxanthines and Selective  $\beta_2$ -Adrenergic Agonists. In : Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed, McGraw-Hill Medical, NewYork, 2011, pp952-64.
- 3) 上條吉人 : カフェイン. 相馬一亥監修, 上條吉人, 臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009, pp130-3.
- 4) Yamamoto T, Yoshizawa K, Kubo S, et al : Autopsy re-

port for a caffeine intoxication case and review of the current literature. *J Toxicol Pathol* 2015 ; 28 : 33-6.

- 5) Fujihara J, Yasuda T, Kimura-Kataoka K, et al : Two fatal cases of caffeine poisoning and a review of the literature. *Shimane J Med Sci* 2017 ; 34 : 55-9.
- 6) Holmgren P, Nordén-Pettersson L, Ahlner J : Caffeine fatalities : Four case reports. *Forensic Sci Int* 2004 ; 139 : 71-3.
- 7) 大山雄樹, 森本文雄 : 病院前に心室細動となったカフェイン中毒の1例. *日臨救急医学会誌* 2011 ; 14 : 66-8.
- 8) 佐藤孝幸, 中川隆雄, 仁科雅良, 他 : 致死的大量服薬から救命し得た急性カフェイン中毒の2例. *日救急医学会誌* 2009 ; 20 : 941-7.
- 9) 藤芳直彦, 吉岡伴樹, 森本文雄, 他 : PCPSを使用して救命し得たカフェイン中毒の1例. *中毒研究* 2008 ; 21 : 69-73.
- 10) 西村洋一, 岩村高志, 小網博之, 他 : 急性期に血液透析を施行し救命しえたカフェイン中毒の1例. *日救急医学会誌* 2013 ; 24 : 787-92.
- 11) Kapur R, Smith MD : Treatment of cardiovascular collapse from caffeine overdose with lidocaine, phenylephrine, and hemodialysis. *Am J Emerg Med* 2009 ; 27 : 253.e3-e6.
- 12) Ishigaki S, Fukasawa H, Kinoshita-Katahashi N, et al : Caffeine intoxication successfully treated by hemoperfusion and hemodialysis. *Intern Med* 2014 ; 53 : 2745-7.
- 13) 唄手善久, 山川耕司, 柴崎美緒, 他 : 自殺企図によるカフェイン中毒の3例. *長野赤十字病医誌* 2015 ; 29 : 22-6.

## 要旨

【はじめに】カフェイン血中濃度を迅速に測定できる施設は限られており、臨床症状・所見や推定カフェイン内服量から診断・治療を行っている施設が多い。【目的】カフェイン血中濃度の結果から診断・重症度に影響を与える因子を調査・検討した。【対象・方法】2007～2018年に当院救命救急センターに搬送され、急性薬物中毒の診断でカフェイン血中濃度が中毒量以上を示した患者21例を対象とした。診療録より後方視的に年齢、APACHE IIスコア、カフェイン血中濃度、血清カリウム値、血中CK値、血糖値、収縮期血圧、心拍数、呼吸数、意識、体温、血中乳酸値などを調査した。カフェイン血中濃度  $25 \mu\text{g}/\text{mL} \leq$  を中毒量群、 $80 \mu\text{g}/\text{mL} \leq$  を致死量群とし2群に分け比較検討

した。【結果】21例のカフェイン血中濃度の中央値は  $51.9 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また  $3.1 \text{ mEq}/\text{L}$  の低カリウム血症、心拍数  $100 \text{ 回}/\text{min}$  の頻脈を認めた。中毒量群17例、致死量群4例で血中濃度(中央値)はそれぞれ  $48.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $97.9 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。中毒量群と比較して致死量群は血清カリウム値  $2.5 \text{ mEq}/\text{L}$  と低値、心拍数は  $125 \text{ 回}/\text{min}$  とより頻脈であった ( $p < 0.05$ )。致死量群を目的因子として、心拍数と血清カリウム値におけるROC曲線のcut-off値は  $108 \text{ 回}/\text{min}$ 、 $2.6 \text{ mEq}/\text{L}$  であった。【結語】頻脈、血清カリウム値の程度はカフェイン中毒の重症度を反映する。