




報告番号

香大医博甲 第862号

様式107

## 学位論文審査の結果の要旨

令和6年5月31日

審査委員	主査	金西 賢治 		
	副主査	三木 崇範 		
	副主査	宮武 伸行 		
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
	学籍番号	19D715	氏名	香西 祥子
論文題目	Caffeine Concentrations in Human Milk Donated to a Human Milk Bank in Japan			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)

## 〔要旨〕

## 【緒言】

母乳は、児の栄養だけでなく疾病罹患のリスク低下や発達に多くのメリットをもたらす。早産児においては、壊死性腸炎などの重篤な合併症予防に重要な役割を果たすため、自身の母親からの母乳供給が困難な場合のために母乳バンクが設立されている。日本ではドナーミルクは善意の寄付によって提供され、ドナーの感染症検査や使用薬物の確認、ドナーミルクの細菌検査が行われているが嗜好品については確認されていない。嗜好品であるカフェインは中枢神経興奮作用を持つキサンチン誘導体であり、早産児では半減期が約100時間と長く注意が必要である。しかし、今までドナーミルク中のカフェイン濃度に関する報告は海外でも少なく日本では報告されていない。

## 【目的】

本研究は日本母乳バンク協会への提供母乳を用いて、殺菌前の母乳中に含まれるカフェイン濃度を調査すること目的とした。

## 【方法】

日本母乳バンク協会に2020年6月～10月に提供されたドナーミルクを用いて、母乳中カフェイン濃度を測定した。測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用し、内部標準として8-クロロテオフィリン、検出器はSPD20A (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて、測定波長は280nmで行った。カフェイン濃度 0 ～ 5.0 mg/L で検量線を作成し、検出限界は0.1mg/Lとした。前処理として母乳サンプル200  $\mu$ l に200  $\mu$ l のアセトニトリルを添加し遠心分離した後、上清液20  $\mu$ l を用いて測定した。

## 【結果】

母乳サンプルは43名の授乳婦から得られ、サンプル数は350であった。カフェインはサンプルの70% (245サンプル) から検出されたが、64%のサンプルではカフェイン濃度は1mg/L未満であった。カフェイン濃度の中央値は0.46mg/L (範囲0.10未満～7.54mg/L) であった。カフェイン濃度

は個人差だけでなく、同一個人内でも異なっていた。濃度範囲が最も広いドナーのカフェイン濃度は0.19mg/L~7.54mg/Lの範囲であった。

#### 【考察】

今までドナーミルクのカフェイン濃度を測定した報告はスペインでの3件のみである。本研究ではカフェイン濃度の最高値は既報告と同程度であったが、平均値は高い傾向にあった。日本人がカフェインを多く摂取しているという報告はないが、緑茶を摂取する習慣があるためカフェインの摂取量が多くなることが考えられる。また、出産直後はカフェイン摂取を敬遠するものの、経過に伴い摂取量が多くなるという報告がある。ドナーは出産後の日数が長い例が多いこともカフェイン濃度が高い理由と考えられた。一方で、カフェインは早産児の無呼吸の治療薬として初期投与量が10mg/kg、維持量は2.5~5mg/kg/日で使用されている。カフェイン濃度が最も高かった(7.5mg/L)母乳からの推定摂取カフェイン量は1.1mg/kg/日である。治療範囲を超えるカフェイン量ではないが、ドナーミルクの安全性をさらに向上させるため、カフェイン摂取量の適度範囲の提示やドナーへのカフェイン摂取の確認が必要である。本研究の結果より日本母乳バンク協会ではドナーへのカフェイン含有飲料の摂取について問診を開始した。

#### 【結論】

本研究でのドナーミルク中のカフェイン濃度はこれまでの報告より高かったが、最高濃度は同程度であった。本研究での最高濃度の母乳でも早産児に影響は与えないと考えられるが、ドナーミルクの安全性をさらに高めるため適度なカフェイン摂取量についてドナーに伝える必要がある。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和6年5月20日に行われた。

本研究は日本母乳バンク協会に提供されたドナーミルク中のカフェイン濃度の推移を調査したものであり、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた結果は、すでに日本母乳バンク協会において、ドナーに対して適正なカフェイン摂取に関する情報の提示と問診でのカフェイン摂取の調査が開始されたことから意義があり、学術的価値が高い。本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては

1. 雑菌の混入の懸念から、ドナーに対する搾乳の手技はどのようにしているか？  
→ドナー登録の際に、手洗いや搾乳などについて指導がおこなわれている。
2. なぜカフェインを研究しようと考えたのか？  
→普段は妊婦授乳婦専門薬剤師として、妊婦や授乳婦に対して胎児や乳児への影響について対応している。その中で、授乳婦から「授乳中はカフェインを摂取してもよいのか」という質問を受ける機会が多く、参考になる情報も少なかったため母乳中のカフェインについて研究しようと考えた。
3. 多く提供した授乳婦において時間の経過によってカフェイン濃度がわかるようなサンプルの解析はしていないか？  
→サンプルの数が多かったドナーについて、同一の授乳婦で同じ日に搾乳した母乳だけでなく、別の日に搾乳した母乳も多くみられており、また、授乳スタイルから夜に起きている場合にカフェインを夜中に飲んでいる可能性もあるため時系列での解析はできなかった。
4. 母乳中のカフェインについて、搾乳した最初の方にカフェインが多いのか、それとも後の方が多いのか、時間によっての違いはどうか？  
→搾乳にかかる時間によっても変わる可能性はあるが、カフェインは摂取約1時間後が血中濃度が高くなると報告があるため、その時間の搾乳では母乳中のカフェイン濃度が高い可能性があるが、逆にその時間からずらしてもらおうとカフェイン濃度が低いと考えられる。

5. 新生児期にテオフィリンからカフェインに変換されるのであれば、飲用水中に含有されているテオフィリンが影響する可能性はどうか？例えば、コーヒーや緑茶にはカフェインだけではなく、テオフィリンもふくまれるのではないか？  
→今回、飲料水に含まれるカフェインの含有量の目安量を参考としており、テオフィリンについては参考文献について調べていなかった。
6. ドナーミルクを必要としている早産児は年間5,000人とされているとのことであるが、実際提供されているのは年間600人ほどで、ギャップがあるが多くの早産児に提供するためには何が必要と考えられるか？  
→ドナーミルクの検査・処理にはたくさんの工程が必要となるため、それに対する施設と人が必要となる。日本母乳バンク協会に続き、2つ目の機関として日本財団母乳バンクが設立されたが、このように対応できる施設と人材が必要と考えられる。また、母乳を提供してくれるドナーも必要であり、ドナーが母乳を提供できる拠点となる病院が増える必要があると考える。
7. 母乳を冷凍することで、カフェインの濃度に影響はないのか？  
→母乳を再冷凍後、再度解凍してカフェイン濃度を測定し、母乳中のカフェイン濃度に違いはなかったことを確認している。
8. 今回のカフェインについて適正な摂取量を示すことが必要であると述べているが、今後どのような形でカフェインについて知らせていこうと考えているか？  
→今回の研究結果を受けて、日本母乳バンク協会では、カフェイン摂取の含有量の目安についての提示や問診によるカフェイン摂取についての調査が開始されている。

などについて多数の質問が行われ、申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見解と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Journal of Human Lactation 第 40 卷, 第 2 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2024年 5月	出版社(等)名	Sage Publications Ltd

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。

