

日常生活の中におけるカフェイン摂取 —作用機序と安全性評価—

栗原 久

東京福祉大学 短期大学部

〒372-0831 群馬県伊勢崎市山王町2020-1

(2015年8月13日受付、2015年10月8日受理)

抄録: カフェインはメチルキサンチン類に分類され、アデノシン受容体のブロックを介して、中枢神経系や末梢神経系に作用する。カフェインは単独ではなく、いわゆるエナジードリンク (energy drink) や鎮咳去痰薬の配合成分としたり、あるいはアルコール、交感神経刺激薬などと同時摂取されたりする機会が多い。本総説は、日常生活の中での嗜好品として、あるいは医薬品中の成分として摂取されているカフェインについて、その効果を報告した論文を総括し、過剰摂取による有害効果をもたらすことなく、安全に使用するための注意点を考察する。健常人では、1回摂取量が200 mg以内、1日摂取量が500 mg以内、激しい運動を行う場合はその2時間以上前にカフェイン単回摂取量が約200 mgまでであれば、安全性の問題は生じていない。エナジードリング (典型例では、2,000 mL ボトル中に、カフェイン300~320 mg、タウリン4,000 mg、グルクロン酪酸2,400 mg含有)、あるいはカフェイン200 mg未満+アルコール摂取量が0.65 g/kg (2単位) 未満の摂取なら、カフェインの有害作用はほとんど認められていない。これら複数のデータの総括から、より安全性を考慮すると、成人での1日摂取量を300 mg (5 mg/kg) 以内にとどめて摂取することが、カフェイン関連問題を生じることなく、その有益効果を受けることができるといえよう。

(別刷請求先: 栗原 久)

キーワード: カフェイン、作用機序、有害作用、安全性評価

緒言

茶とコーヒーは、酒やタバコとともに三大嗜好品の1つとして、世界の至る所で、日常生活の中で楽しられている。また、チョコレートも代表的なお菓子の1つに数えられている。その理由は、茶やコーヒー、チョコレートには、中枢神経系(脳)を刺激し、末梢器官にもさまざまな影響を及ぼすカフェインあるいはその類似化合物のテオブロミン、さらにポリフェノール類や各種アミノ酸、ビタミン類などが心身に何らかの有益効果を発揮するからである。

カフェインやテオブロミンは依存性を持つ薬物で、摂取欲求を引き起こす。だからこそ、喫茶やチョコレート摂取が何千年にもわたって続けられ、文化や社会制度とも密接に関係してきた。ときには米国独立戦争のきっかけとなったボストン茶会事件のような、重大な歴史的イベントの引き金にもなっている。しかし、多くの依存・乱用性薬物とは異なり、喫茶やチョコレートを介してカフェインあるいはテオブロミンが常識的に摂取されている限り、生活上に大きなマイナス効果を示さないと考えられてきた。

最近、コーヒー、茶、チョコレートの健康効能が広く論議され、特に、代謝促進作用(ダイエット効果、メタボリックシンドローム改善など)や抗酸化作用(ガン予防、老化防止など)が強調されている。しかし、その本質は、成分単独の薬理作用の一面だけを取り上げたものが多く、全体像が正確に評価されているわけではない。言うまでもないことであるが、薬理学の立場で考えれば、大量摂取すると心身に悪影響が及ぶことは間違いない。

本総説の目的は、カフェインをめぐる、ごく最近発表された信頼性の高い臨床実験および疫学調査で得られた知見をもとに、主として有害作用について評価することにある。なお、カフェインおよび関連するテオフィリンやテオブロミンの薬理作用について記述した多くの成書、例えば、栗原(2004)やWeinberg et al. (2006)が出版されているので、参考になる。

本総説から、喫茶、すなわち日常生活の中におけるカフェイン摂取をめぐる正しい認識が高まることを期待する。

カフェインとは

カフェインの概要

カフェイン(図1)は、アルカロイドの1種で、プリン環を持つキサンチン誘導体として知られている。

結晶は一水和物($C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$)もしくは無水物(無水カフェイン)として得られ、白色の針状または六角柱状で、昇華性があるが無臭である。味はきわめて苦い。

カフェインは、1819年(一説には1820年)にドイツの分析化学者ルンゲ(Friedlieb Ferdinand Runge)によってコーヒーから世界で初めて単離されたことから、カフェインと命名された。なお、ルンゲに、コーヒーの薬理活性成分の分離を勧めたのはゲーテ(Johann Wolfgang von Goethe)であったと伝えられている。

カフェインは、コーヒーの原料であるコーヒーナッツ以外に、茶葉、カカオナッツ、ガラナナッツ、コーラナッツ、マテ葉などにも含まれている。したがって、これらから作られた飲食物、例えば、各種コーヒー飲料、茶(緑茶、半発酵茶:烏龍茶など、発酵茶:紅茶)、ココア、マテ茶などの飲料や、チョコレートなどの加工食品にもカフェインは含まれ、主に精神運動刺激を目的として、長年にわたって人類の生活の中で使用されてきた。さらに、各種コーラや各種栄養ドリンク剤などのように、人工的にカフェインを加えた飲料は多く、眠気防止を目的にカフェイン添加のチューインガムなども散見される。特に、エネルギードリンク(energy drink)と呼ばれる飲料は、精神運動機能の上昇を謳っており、その中には、カフェイン、タウリンおよび

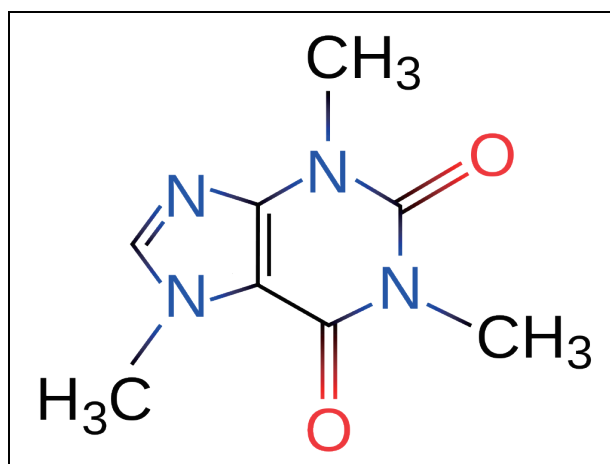


図1. カフェインの化学構造

化学式: $C_8H_{10}N_4O_2$

分子量: 194.19

IUPAC名: 3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione

CAS 登録番号: 58-08-2

グルクロン酪酸などを含んでいる。一部の頭痛薬、鎮咳去痰配合剤、感冒配合剤などにはカフェインが配合されているように、カフェインは医薬品としても利用されている。さらには、ダイエット効果があるとしてカフェイン含有の石ケンが販売されている。しかし、カフェインは皮膚からほとんど吸収されないため、効果はまったく期待されない。

カフェインが嗜好品から医薬品まで多岐にわたって幅広く使用されているのは、作用がマイルドで、顕著な有害作用が起りにくいことが大きな理由と考えられる。マウスにおける半数致死量(LD₅₀)は約200 mg/kgであり、この値から、一般成人での致死量は10~12 g以上となる。これらカフェインの作用強度に基づき、医薬品医療器具等法(旧薬事法)では、カフェイン原末やカフェイン含有医薬品は普通薬に分類されており、1回(1錠・1包等)あたり500 mg以上のカフェインを含む医薬品は劇薬に指定されている。

カフェイン含有製品

表1~表6はそれぞれ、代表的な飲料、缶コーヒー、ペットボトル茶・炭酸飲料、エナジードリンク、眠気防止剤、医薬品中のカフェイン量を示したものである。数値はFAQ COFFEE & CAFFEINE (<http://www.berry-counseling.com/1362/>)、その他に記載された数値を参考にしたが、眠気防止材や医薬品を除くと、カフェイン含有量は常に同一というわけではなく、製法、原料によって変動する。

表1. 代表的な飲料中のカフェイン量

製品	容積 (ml)	カフェイン量 (mg)
玉露	150	150
コーヒー(エスプレッソ)	50	140
コーヒー(ドリップ)	150	135
コーヒー(インスタント)	150	68
抹茶	150	45
紅茶	150	30
ほうじ茶	150	30
ウーロン茶	150	30
緑茶	150	30
玄米茶	150	15
ココア*	150	45

*カフェイン含有量は少なく、テオプロミンが多い。テオプロミンの効果をカフェインに換算した値を示している。

表 2. 缶コーヒー中のカフェイン量

製品	容積 (ml)	カフェイン量 (mg)
ボス ドライブショット	185	167
ダイドブレンド ブレンドコーヒー	185	159
ワンダ ゼロマックスプレミアム	185	148
ボスレ インボーマウンテンブレンド	185	148
ダイドー ブレンドコーヒー	190	146
キリン ファイヤ挽き立て微糖	190	137
ワンダ 金の微糖	185	130
ワンダ モーニングショット	190	114
ダイドー デミタスコーヒー	150	114
ボス 贅沢微糖	185	111
ボス 無糖ブラック	185	93
ワンダ デラックス1	170	85
ボス カフェオレ	185	74

表 3. ペットボトル茶・炭酸飲料中のカフェイン量

製品	容積 (ml)	カフェイン量 (mg)
キリン 午後の紅茶 ザ・パアンジャンシー茶華 2倍ミルクティー	460	170
伊右衛門 濃いめ	500	100
サントリー ウーロン茶	500	100
午後の紅茶 ミルクティー	500	80
午後の紅茶 ストレートティー	500	70
おーいお茶	500	65
生茶	500	60
伊右衛門	500	50
午後の紅茶 レモンティー	500	40
マウンテン・デュー	500	100
ペプシ ネックス	500	50
ペプシ エクストラ	500	38
コカ コーラ	350	35 (記載なし)
爽健美茶	500	0
十六茶	350	0
六条麦茶	600	0

表 4. エナジードリンク中のカフェイン量

製品	容積 (ml)	カフェイン量 (mg)
モンスター エナジー	355	144
ロックスター	250	120
レットブル	250	80
バーン エナジードリンク	250	80
リボビタミンD	100	50
デカビタC	210	21
オロナミンC	120	18

表 5. 眠気防止剤中のカフェイン量

製品	容積 (ml・錠・包)	カフェイン量 (mg)
めざまし太郎	50	200
ボンソシン内服液	50	200
カフェイン 180	50	180
強強打破	50	150
タウロポン	50	150
眠眠打破	50	120
エスタロンモカ錠	錠	100
エスタロンモカ 12	錠	100
カーフェソフト	錠	93
カフェインロップ	錠	42
カフェクール	包	100

表 6. 医薬品中のカフェイン量

製品	容積 (錠・包・カプセル)	カフェイン量 (mg)
新セデス錠	錠	40
セデスハイ	錠	25
ナロンエース	錠	25
パブロンゴールド A 微粒	包	25
パブロン鼻炎剤	錠・カプセル	25
コルゲンコーワ	錠	8.3

玉露中のカフェイン含有量が高くなっているのは、レギュラーコーヒーやインスタントコーヒーなど、他の飲料と量を一致させたためである。玉露を飲む場合は、1回量が約 50 mL であるため、実際のカフェイン摂取量は約 60 mg となる。麦茶、杜仲茶、ハーブティーなどは、茶やティーと言っているが、原料がコーヒー豆や茶葉ではないので、カフェインは含まれない。

コンビニエンスストアや自動販売機等で気軽に購入し、飲んでいるペットボトル飲料であっても、容積が 500 mL と多いため、意外とカフェインを多く含み、ドリップ式レギュラーコーヒーを 1 杯飲んだのとほぼ同じ量を摂取していることになる。

缶コーヒー中のカフェイン含有量は多く、1 本飲むと、レギュラーコーヒーを 1~2 杯、インスタントコーヒーを 2~4 杯飲んだと同程度である。特に、缶飲料は、飲み切らないわけにいかないため、過剰摂取しがちである。

エナジードリンク中のカフェイン量には幅があり、眠気防止剤中の含有量はかなり高いが、日本で販売されている栄養ドリンク中のカフェイン含有量は大部分が 50 mg である。

一方、医薬品中のカフェイン量はかなり少ない。

カフェインの吸収・代謝

成人

成人では、カフェインは経口摂取後、速やかに大部分が吸収されるが、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) には個人差があり、30~120 分である (Blanchard and Sawers, 1983)。吸収後のカフェインは、血液 - 脳関門、胎盤関門、血液 - 辜丸関門、乳腺関門を容易に通過する (Weathersbee and Lodge, 1977; Arnaud, 1993)。

カフェインの主要代謝ルート (70~80%) は、肝臓の代謝酵素チトクローム (CYP) 1A2 の働きによる N-3 脱メチル化で、パラキサンチン (1,7-ジメチルキサンチン) が生じる。他には、テオブロミン (N-4 脱メチル化)、テオフィリン (N-1 脱メチル化) への代謝もある (図 2)。

カフェインの代謝のほとんど (約 95%) は CYP1A2 によるものであるが、CYP3A4 やキサンチン酸化酵素や N-アセチル転換酵素 2 も一部関与している (Berthou et al., 1991; Miners and Birkett, 1996)。血中カフェインの半減期は、約 4 時間といわれているが個人差がみられ、2~8 時間の幅がある (Knutti et al., 1981; Abernethy and Todd, 1985; Abernethy et al., 1985; Balogh et al., 1995)。カフェインの代謝は濃度に依存した指数関数的であるが (Bonati et al., 1982)、摂取量が 500 mg (約 7 mg/kg) 以上になると

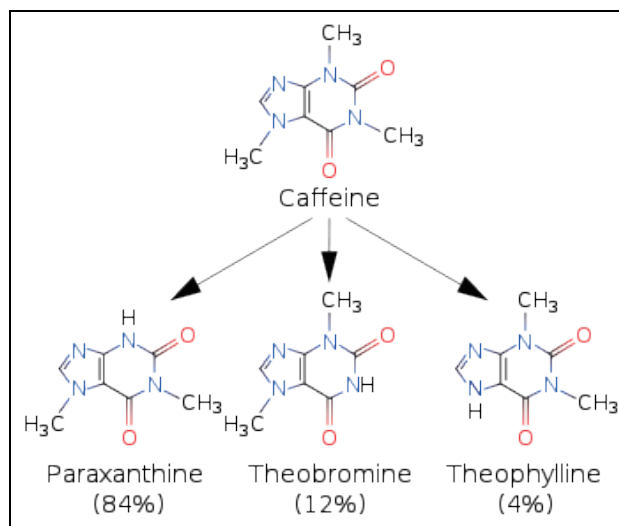


図 2. カフェインの代謝

カフェインは肝臓において脱メチル化され、多くはパラキサンチンに、一部はテオブロミンとテオフィリンに代謝される。

代謝酵素活性の飽和が起こると報告されている (Kaplan et al., 1997)。中間代謝物のパラキサンチン、テオフィリン、テオブロミンはさらに代謝され、尿中に排泄される。パラキサンチン、テオフィリン、テオブロミンも、カフェインと同様の効果を有しているが、作用強度は異なっている。

パラキサンチン：脂肪代謝を促進して、血中ブドウ糖や遊離脂肪酸のレベルを上昇させる。

テオブロミン：血管径を拡張し、尿量を増加させる。言うまでもなく、テオブロミンはカカオ豆中の主要アルカロイドで、チョコレートに多く含まれている。

テオフィリン：気管支平滑筋の弛緩作用があり、気管支喘息の治療に用いられている。しかし、治療で用いられているテオフィリン量は、カフェインの代謝で生じる量よりはるかに高用量である。テオフィリンは茶葉中に発見されたが、含有量はカフェインの 100 分の 1 程度である。

CYP1A2 には遺伝的多形があり、カフェイン代謝速度の個人差の原因となっている (Rasmussen et al., 2002)。CYP1A2 形成遺伝子において、イントロン 1 の 734 位のアデニンがシトシンに変化すると酵素活性が低下し、代謝速度は AA 型 > AC 型 > CC 型になるという (Sachse et al., 1999; Han et al., 2001)。AA 型は 48~40%、CC 型と AC 型を合わせると 52~60% であるが (Sachse et al., 1999; Han et al., 2001; Cornelis et al., 2006; Wang et al., 2012)、コーヒー摂取量が多いセルビア人 (61%) やオランダ人 (54%) では、AA 型の割合が高いことが報告されている (Djordjevic et al., 2010; Rodenburg et al., 2012)。

妊婦

妊娠中の女性では、カフェインの半減期が6～16時間に延長し、出産後4～15週が経過すると通常レベルの2～8時間に短縮する (Aldridge et al., 1981; Knutti et al., 1982; Arnaud, 1993)。この結果は、卵胞ホルモン(女性ホルモン)であるエストロゲンやゲスタゲンがCYP1A2活性を抑制することと一致している (Abernethy et al., 1985; Balogh et al., 1995; Tsutsumi et al., 2001; Tracy et al., 2005)。

これらの報告は、同一量のカフェインを摂取した場合、妊娠中、特に妊娠後期は非妊娠中より高い血中カフェイン濃度が維持され、効果が強く現れる可能性があることを示している。

胎児

カフェインは胎盤関門を容易に通過し、胎児に作用する。羊水や母体の血漿中のカフェイン濃度は、胎児の血漿カフェイン濃度の指標になる。

胎児は薬物代謝酵素の活性がほとんどなく、しかも妊娠中の母体ではカフェインの代謝が遅延するので (Aldridge et al., 1981; Knutti et al., 1982; Arnaud, 1993)、胎児は長時間にわたって高濃度のカフェイン、およびその代謝物に暴露されることになる (Grosso et al., 2006)。つまり、胎児はカフェインの影響を最も受けやすいということになる。

乳幼児

出産促進処置を受けた妊婦から出産予定日前に出生した乳児に対して、カフェインによる呼吸促進処置が行われた場合の有害作用として、頻脈(脈拍が200/分以上)が3 mg/kg (42例中1例)、5 mg/kg (121例中1例)、15 mg/kg (40例中5例)、20 mg/kg (131例中4例)、30 mg/kg (45例中8例)で認められ、刺激に対する過敏反応が3 mg/kg (42例中1例)、5 mg/kg (121例中2例)、15 mg/kg (40例中1例)、20 mg/kg (131例中2例)、30 mg/kg (45例中0例)に認められたという (Steer et al., 2003, 2004)。出産予定日前に出生した未熟児はカフェインに対する感度が高いと思われるので、この有害作用の出現率から、正常出生の新生児や乳児では、有害作用の出現はもっと低いと考えられている。

カフェインは乳腺関門を通過するので、母親がカフェインを摂取すると乳汁中にも移行する。乳汁中と母親の血漿中のカフェイン濃度比は0.8 ± 0.07で、コーヒーから摂取されるカフェイン量が1日あたり150 mgの場合、出生後4日～19週の乳児におけるカフェイン用量は0.03および0.2 mg/kgになると推定されている (Hildebrandt and Gundert-Remy, 1983)。

新生児はCYP1A2活性がほぼゼロで、カフェインの半減期は50～103時間とされる (Ginsberg et al., 2004; Grosso et al., 2006)。しかし、出生後3～14ヶ月では14時間、5～16ヶ月では2～3時間に短縮し、このレベルが小児期を通して継続し、その後、思春期から成人にかけて4～8時間になる (Aranda et al., 1979)。

その他の因子

カフェインの代謝・排泄に肝臓や腎臓が関与しているので、これらの臓器に障害があると、カフェインの効果が強く現れ、しかも持続時間が長くなる (Arnaud, 1993)。

CYP1A2活性は、コーヒー常習者>非常習者、喫煙者>非喫煙者、経口避妊薬(プロゲステロン製剤)非服用者>服用者、フルボキサミン非服用者>服用者と報告されている (Tantcheva-Poor et al., 1999)。これらの報告より、CYP1A2はカフェイン、ニコチンによって酵素誘導が生じ、黄体ホルモンや抗うつ薬(SSRI)によって活性低下が起こることが示唆される。

カフェインの作用機序

アデノシン受容体の遮断

アデノシン(図3)は抑制性神経伝達物質であるが、神経終末から直接放出されるのではない。シナプス間隙に放出されたアデノシン三リン酸(ATP)が脱リン酸化されて、アデノシンになり、それがアデノシン受容体に結合することによって神経活動は安定化する。逆に、アデノシンの受容体結合が遮断されると、神経細胞は興奮する。

カフェインの化学構造(図1)はアデノシンと類似しており、その薬理作用の基本は、アデノシン受容体に対するアンタゴニスト(受容体遮断)としての機能と関係している。

アデノシン受容体には4タイプ(A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃)があり、カフェインは中枢神経系、特に大脳基底核に高密度に存在し、運動機能と関連が深いアデノシンA₁およびA_{2A}

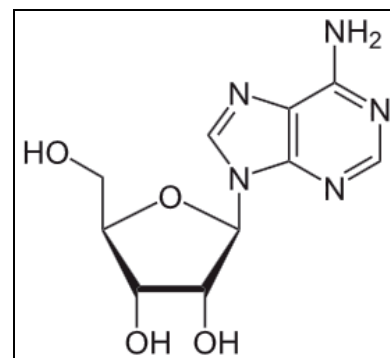


図3. アデノシンの化学構造

受容体に作用する。カフェインの精神運動刺激作用は、アデノシン A_{2A} 受容体の遮断を介して間接的に、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸、ドーパミンなどのシナプス間隙への放出を促進し、大脳基底核から線条体、大脳皮質に投射する神経回路を興奮させることで引き起こされると考えられている (Ferre, 2008)。

カフェインの利尿効果は、腎臓におけるアデノシン A₁ 受容体の遮断を介する尿細管再吸収の抑制によると説明されている (Rieg et al., 2005)。

カフェインを反復摂取すると、耐性形成が生じることが知られているが、その機序は明確になっていない。最も可能性が高い機序として、カフェインによる長期にわたるアデノシン受容体遮断に対する反跳として、その受容体の感度上昇が想定されている (Ammon, 1991)。

カフェイン摂取直後、速やかに現れる急性耐性は、血圧に及ぼす昇圧効果において顕著である (Shi et al., 1993)。しかし、カフェインを含むアデノシン A_{2A} 受容体遮断薬の長期投与は、運動刺激作用に対する耐性を引き起こさない。これらのことから、循環器系におけるカフェインに対する耐性は、アデノシン A₁ 受容体の遮断によって生じ、A_{2A} 受容体は耐性形成にほとんど関与していないと考えられている (Ferre, 2008)。

カフェインの様々な効果には耐性が形成されるが、個人差が大きい (Fredholm et al., 1999)。心拍や血圧に及ぼすカフェインの効果に対する耐性は数日以内に現れ、アドレナリン、ノルアドレナリン、レニンの分泌量低下が関係している。睡眠に及ぼすカフェインの影響に対する耐性形成の有無ははっきりしていない。アデノシン受容体には、遺伝子の 1 塩基多型が知られており、カフェインの作用の個人差に関与している可能性がある。

コーヒー常習者が摂取中断してから 6～12 時間後に、頭痛、疲労感、意欲減退、覚醒レベルの低下、眠気、集中力困難、抑うつ、イライラ、頭重感が現れ、カフェイン離脱症状と呼ばれている (Juliano and Griffiths, 2004)。当然のことであるが、これらの症状はカフェイン摂取 (コーヒー摂取) によって軽快する。

ホスホジエステラーゼの阻害

神経細胞内では、ホスホジエステラーゼ (PDE) によって細胞内 2 次伝達物質の cAMP や cGMP から ATP や GTP が産生され、細胞活動が調節されている。

ホスホジエステラーゼ阻害薬 (テオフィリンなど) は、PDE 活性を阻害することで cAMP や cGMP の減少を防ぐとともに、ATP や GTP の産生を減少させる。この効果により、細胞内カルシウム濃度が上昇して心筋収縮力が高

まるので、テオフィリンは心不全の治療として用いられている。

カフェインは非特異的に PDE を阻害する。しかし、カフェインの効果が出現するのは、大量 (450 mg 以上) 摂取後の最高血中濃度に相当する Ki 値 48 μ M である (Aronsen et al., 2014)。したがって、この機序は、通常生活の中でのカフェイン摂取の効果の説明には適切とはいえない。

ドーパミン D₂ 受容体刺激

脳内のドーパミン D₂ 受容体は、多幸感、意欲、運動といった精神運動活動と密接に関係する受容体である。

カフェインの一部の作用は、ドーパミン D₂ 受容体の刺激を介する神経伝達の促進によってもたらされる。しかし、カフェインの精神運動刺激作用は、コカインやアンフェタミン (覚せい剤) といったドーパミン神経系に対して直接刺激作用を持つ薬物の効果とは質的に異なり、アデノシン受容体、特に A_{2A} 受容体の遮断を介する間接的なものでマイルドである (Fisone et al., 2004; Ferre, 2008)。この作用機序の違いが、コカインやアンフェタミンが乱用されるのに対して、カフェインが日常生活の中で嗜好品として利用されていることにつながっている。

カフェインの安全性・有害性評価

カフェインはコーヒーや茶、他のカフェイン含有飲料、医薬品成分として、日常的に摂取されている。そのため、1 回摂取後の反応だけでなく、反復摂取後の反応を評価することが重要である。ここでは、1 回摂取後の急性効果、1 日内で反復摂取の場合のみ考察することにする。

多くの場合、1 回摂取や 1 日以内での反復摂取の場合のカフェイン供給源は多岐にわたるが、コーヒーや茶のようにカフェイン単独の効果を考えればよい場合と、エナジードリンク、アルコールとの併用のように、他の薬物との相互作用も考慮しなければならない場合がある。

カフェインの有害作用として注目されているのは、中枢刺激作用によるもの (不眠・不安・行動遂行・運動機能など)、循環器系機能に対する作用によるもの (心臓、血圧など)、水収支・電解質バランス・体温に対する作用によるものである。一方、有益効果とされる注視力、覚醒、運動遂行能力、各種疾病に対する治療上の利用は取り上げないことにする。

中枢神経系

カフェインは中枢刺激作用を有することから、その作用に起因する有害作用は、当然注目しなければならない。

不眠・不安

カフェインが睡眠に悪影響を及ぼすことはよく知られている。例えば、成人では、100 mg 以上のカフェイン摂取は睡眠潜時の延長、睡眠時間の短縮を引き起こすことが報告されている (Landolt et al., 1995)。一方、100 mg 未満では睡眠に対して著しい影響を及ぼさないという報告もある (Dorfman and Jarvik, 1970)。しかし、感受性の個人差を考慮すると、より少量のカフェインでも、睡眠に悪影響が生じると考えるべきである。

大量 (400~500 mg 以上) のカフェインは、不安障害患者だけでなく、健常者でも不安を誘発することが知られている (Nawrot et al., 2003; Childs and de Wit, 2006)。Nickell and Uhde (1994) は、低用量のカフェイン (3 mg/kg: 200 mg 相当) でも不安を誘発しうることを報告しているが、この臨床実験は経口摂取ではなく静脈投与なので、結果をそのまま日常生活における影響評価に利用するには不適である。

アデノシン受容体 A_{2A} の多型が、カフェインによる不安誘発 (Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010) や不眠誘発 (Retey et al., 2007; Byrne et al., 2012) の個人差と関係している可能性が指摘されている。

小児や思春期児童の行動に及ぼすカフェインの影響に関する研究報告は非常に多く (Elkins et al., 1981; Rapoport et al., 1981a, 1981b, 1984; Baer, 1987; Leviton, 1992; Bernstein et al., 1994; Hale et al., 1995; Davis and Osorio, 1998)、系統的なメタ分析結果も報告されている (Stein et al., 1996)。行動や認知機能に及ぼすカフェイン (3, 10 mg/kg) の影響の検討では、神経質/イライラ感が高まることを除いて、顕著な有害作用は観察されていない。また、不安に対する自己評価及び観察者評価の両方、さらには観察者による行動評価において、カフェインの影響は把握されていない (Elkins et al., 1981; Rapoport et al., 1981b)。

Berstein et al. (1994) は、10歳前後の小児 (平均年齢 10.6 ± 1.3 年) を対象に、カフェイン (2.5, 5 mg/kg) 投与後の不安尺度を検討したが、カフェイン摂取量と不安度の自己評価について直線的な関係は認められなかったという。

行動遂行・疲労感

Doherty and Smith (2005) は、運動中の疲労感に関する自己評価について検討し、カフェイン (4~10 mg/kg) の1時間前摂取により、疲労感が減退することを報告した。また、カフェイン摂取の中断により、疲労感が増加することも認めた。Stuart et al. (2005) は、40分ハーフで10分間の中断があるラグビー試合において、カフェイン (6 mg/kg) の70分前摂取は、疲労感を減退することを報告した。

カフェインによる疲労感の減少は遂行能力の向上につながるもので、好ましい効果であるという意見がある。その一方で、疲労感の減少は遂行継続による身体機能への悪影響を防ぐための生理的防御反応なので、それをむやみに低下させることは、循環器系や筋骨格系にかえって危険であるとの意見もある。

アルコールとカフェインの相互作用

カフェイン含有飲料 (エナジードリンクも該当する) とアルコールの併用摂取は、酔いに対する自覚の軽減や変化を引き起こし、酩酊中の危険行為につながる可能性がある。Verster et al. (2012) および Benson et al. (2014) は、この問題について、複数の文献の報告をもとに考察した。取り上げた文献では、アルコール量 0.65g/kg (アルコール量として2単位 = 清酒換算で2合)、カフェイン量 3 mg/kg (レギュラーコーヒー換算で2.3杯) の実験が多かった。

カフェインは、アルコールによる酔いに対する自覚をほとんどマスクしないことが報告されている (Marczinski and Fillmore, 2006; Howland et al., 2011)。カフェイン供給源としてエナジードリンクが用いられた2つの研究 (Peacock et al., 2013; Benson et al., 2014) でも、アルコール単独摂取時とアルコール+エナジードリンク摂取時の酩酊感、心理的・身体的活動に著しい差異は示されていない。Heinz et al. (2013) は、平均で血中アルコール濃度が 0.088% (清酒換算で1.5合飲酒後、約30分経過) になる飲酒とカフェイン摂取 (女性では 5 mg/kg、男性では 5.5 mg/kg) では、カフェインによるアルコール酩酊の軽減が認められると報告している。

これらの結果は、カフェインとアルコールとの相互作用は弱いことを示唆している。

しかし、カフェイン含有のアルコール飲料 (米国で販売されていたフォアロックなど) の摂取で、急性アルコール中毒の発生リスクが高まることが経験的に知られている。その薬理学的背景には、摂取直後はアルコールの中枢抑制作用とカフェインの中枢刺激作用が拮抗するため酔いの程度が低く、大量摂取につながりやすいことにある。そして、アルコールよりカフェインの代謝が早いので、時間経過とともにアルコールの作用が顕著になることが考えられる (栗原, 2011)。さらに、ラットのオペラント実験 (Kuribara, 1993) では、比較的高用量のエタノール (2~4g/kg) とカフェイン (10mg/kg) の経口併用投与で、判断力の低下、危険回避行動の悪化、脱抑制の増強 (Kuribara et al., 1992) が把握されている。この行動変化については、アルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドの中枢刺激作用とカフェインの相互作用も関与している可能性がある。

これらの結果は、少量の飲酒時の酔いに対してカフェインは影響しないか、相互作用は弱い、大量のアルコール摂取の場合は、カフェインの併用を避けるべきであることを示している。

循環器系における有害作用

カフェイン 200~250 mg の 1 回摂取は血漿レニン活性、カテコールアミン濃度、血圧を高め、コーヒー非常習の健康人において不整脈を誘発する可能性が示唆されている (Robertson et al., 1978; Dobmeyer et al., 1983)。このような効果は、アデノシン受容体の遮断、交感神経刺激様作用 (副腎髄質からのカテコールアミン遊離促進)、副腎皮質の刺激 (電解質コルチコイドの遊離)、腎臓に対する作用 (利尿、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の刺激) によって引き起こされ、一部 cAMP や cGMP の増加 (ホスホジエステラーゼ阻害) も関係していると考えられている (Nurminen et al., 1999)。

血管機能、血圧

● 1 回摂取 Nurminen et al. (1999) は、正常血圧と高血圧の人を対象に、血圧に及ぼすカフェイン 1 回摂取の効果を検討し、健康人が 200~250 mg (コーヒーで 2~3 杯に相当) を摂取すると、収縮期血圧が 3~14 mmHg、拡張期血圧が 4~13 mmHg 上昇すると報告した。血圧変化は血漿カフェイン濃度と並行し、変化は摂取 30 分後から出現し、60~120 分後に最大となり、2~4 時間持続した。カフェインの昇圧効果は、高齢者、カフェイン離脱中の者、身体的・精神的ストレス状態、高血圧者において顕著であった。高血圧患者を対象にしても、同様の血圧上昇が観察されている (Hartley et al., 2000; Mesas et al., 2011)。

コーヒーを常習している健康人を対象に、1 日あたり 300~600 mg の一定量を 6 日間にわたって摂取してもらい、その後、摂取中断から 12~48 時間経過してから 80~250 mg を 1 回摂取すると、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、平均血圧の上昇が認められている (Hodgson et al., 1999; Lane et al., 2002; Farag et al., 2005a, 2005b, 2010; Arciero and Ormsbee, 2009; Worthley et al., 2010; Buscemi et al., 2011)。この効果は、生理前女性の運動量の減少と逆相関していたが (Arciero and Ormsbee, 2009)、左心室再分極に及ぼす急性有害作用 (QT 間隔の調整不全) にまでは至らなかった (Buscemi et al., 2011)。

血管収縮を引き起こすエンドセリン機能に及ぼすカフェインの効果について、コーヒー常習者を対象に、摂取中断から 12~24 時間後にカフェイン含有コーヒーと脱カフェインコーヒーのいずれかを摂取する実験で比較が行われた

(Papamichael et al., 2005; Buscemi et al., 2010)。カフェイン 130 mg で収縮期血圧の上昇が、80 および 130 mg で拡張期血圧が上昇した。エンドセリン活性の刺激による血管収縮は末梢血流の低下として評価されるので、カフェイン摂取でエンドセリン活性の顕著な増加と、その結果として収縮期血圧と拡張期血圧の上昇が引き起こされることになる。同様の結果は、エナジードリンク (カフェイン 80 mg、タウリン 1,000 mg、グルクロン酪酸 600 mg を含有) の摂取でも観察されている (Worthley et al., 2010)。ところが、前腕において測定した場合、カフェイン 300 mg の摂取でアセチルコリン関連の血流量増加が引き起こされ、同時に収縮期血圧と拡張期血圧の上昇が観察されている (Umamura et al., 2006)。健康人を対象にした研究では、コーヒーや茶から供給されるカフェイン量に相当する 100~250 mg において、循環器系に対する有害作用 (血圧上昇) が把握されている (Mahmud and Feely, 2001; Vlachopoulos et al., 2003, 2006; Hartley et al., 2004; Karatzis et al., 2005; Swampillai et al., 2006)。カフェインによる昇圧効果は、エンドセリン活性の刺激を介する血管径の縮小だけでなく、心拍出量の増加も関係している可能性があり、その効果には男女差がみられるという (Hartley et al., 2004)。

カフェイン摂取直後のエンドセリン機能および動脈応答による血圧の上昇は多くの研究で確認されているが、カフェイン常習者における長期影響に関する研究はほとんど行われていない。

● 反復摂取 カフェイン常習の健康人を対象にした二重盲検試験では、1 日 2 回、4 時間間隔で 200 mg のカフェイン摂取を 2 日間行った場合、プラセボ投与と比較して、収縮期血圧は 4 mmHg、拡張期血圧は 3 mmHg 上昇していたが、心拍数は 2 拍/分減少した (Lane et al., 2002)。尿中の遊離アドレナリンレベルは、カフェイン摂取群の方がプラセボ群より 32% 高く、特に、作業中のサブグループにおける上昇が顕著であった。

Farag et al. (2005b) は、正常血圧の健康人を対象にした二重盲検試験を行った。カフェイン 0, 100 あるいは 200 mg を 1 日 3 回 (1 日量は 0, 200 あるいは 600 mg)、5 日間摂取し、6 日目にプラセボ (カフェイン 0 mg) またはカフェイン 250 mg を摂取した群の血圧が比較された。当然のことながら 250 mg を摂取した群では血圧が高かった。しかし、その変化は前処理のカフェイン摂取量とほとんど無関係で、カフェインの 5 日間前処理による耐性は確認されなかった。

カフェインと身体活動の相互作用

Astorino et al. (2007, 2013) は、正常血圧者、高血圧者とも、収縮期血圧は運動中に上昇し、これにカフェイン摂取が加わると更に上昇することを報告した。Souza et al. (2014) は、カフェインの有無には関係なく、運動終了後1時間では収縮期血圧と平均血圧の低下と心拍数の増加がみられるが、運動終了後9時間では、拡張期血圧と心拍数はカフェイン群の方がプラセボ群より高いことを報告した。

この結果は、カフェイン昇圧効果を確認しているのみならず、効果がかかり長時間にわたって持続することを示唆している。

エナジードリンク中の成分との相互作用

エナジードリンクには、カフェイン、タウリン、グルクロン酪酸などが含まれている。さらに一部のエナジードリンクには、アルコールも添加されている。血圧とエンドセリン機能に及ぼすエナジードリンクの影響が検討されている。

Franks et al. (2012) は、正常血圧の健康人にエナジードリンク（1回分にカフェイン 80 mg、タウリン 1,000 mg 含有）またはカフェイン飲料（タウリン非含有）を1日4回摂取した際の血圧の変化を、24時間にわたって観察した。収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧はエナジードリンク摂取群の方が、カフェイン飲料群より高かったが（約 5.3～5.8mmHg）、心拍数と夜間の血圧下降は両群間で著しい差がなかった。しかし、対象者数が少ないため、これらの結果の信頼性は低いと考えられる。

血圧と心拍数に及ぼすエナジードリンク（カフェイン、タウリン、グルクロン酪酸、アルコール含有）とカフェイン飲料の影響を比較した多くのレポートをみると、著しい差は確認できなかった。さらに、循環器系機能全般に及ぼすスポーツ飲料（カフェインフリー、タウリンまたはグルクロン酪酸含有）、スポーツ飲料+タウリン（4,000 mg）、スポーツ飲料+カフェイン（320 mg）、エナジードリンク（カフェイン 320 mg、タウリン 4,000 mg、グルクロン酪酸 240 mg 含有）の影響を比較した。スポーツ飲料+カフェインおよびエナジードリンクの摂取では収縮期血圧が有意に上昇し（7～8 mmHg）、その他の飲料では変化が見られなかった。

これらの結果は、昇圧作用はカフェインに起因し、エナジードリンクやスポーツ飲料中の他の成分は、血圧に直接影響せず、しかもカフェインの効果を修飾しないことを示している。

心筋内血流量

カフェインはアデノシン A_{2A} 受容体に対する非選択的競合的阻害薬で、アデノシンが高密度で存在する冠状動脈において、アデノシンの血管拡張作用を阻止する。運動による心臓活動の亢進は、心筋細胞の酸素欠乏によるアデノシン産生の増加に起因し、冠状動脈の拡張を引き起こす。

カフェイン 200 mg は、運動中の心筋内血流量の増加を阻止する (Namdar et al., 2009; Higgins and Babu, 2013)。この効果は、非運動時では現れないが、通常運動中のみならず虚血状態における運動において観察され (Namdar et al., 2006)、低酸素状態という特殊環境（高山など）での運動では、カフェインが心機能の維持に有効であることを示唆している。また、カフェイン 200～400 mg は冠動脈障害に伴う心筋機能低下を改善することが示唆されている (Tejani et al., 2014)。

虚血性心疾患リスク

循環器系機能には、高血圧患者の血圧が早朝に著しく高まり、夜間は低下するように、日内変動がみられる (Kario, 2010)。目覚めから1時間以内のカフェイン摂取は早朝の血圧上昇を促進し、心臓疾患、特に虚血性心疾患の危険性を高める可能性があり、この問題についていくつかの調査がある。

Baylin et al. (2006) の調査では、心筋梗塞のリスク比は、コーヒー摂取後1時間以内では非摂取の 1.49 倍であったが、2あるいは3時間後ではリスク比に有意差はなかった。また、1時間以内の心筋梗塞発症リスクと日常的なコーヒー摂取量との関係では、少量摂取群（1日1杯以内）では 1.14 倍、中程度摂取群（1日2・3杯）では 1.60 倍、大量摂取群（1日4杯以上）では 1.06 倍であった。

Mostofsky et al. (2010a, 2010b) は、コーヒーやアルコール摂取と虚血性心疾患発症の関連を調査した。コーヒー非摂取時と比較して、摂取から1時間以内の虚血性心疾患の発症リスクは 2.0 倍で、日常生活の中でコーヒー摂取量が少ない群では高リスクであった。一方、紅茶では 0.9 倍、コーラ飲料では 1.0 倍であった。紅茶やコーラ飲料で差がみられなかったのは、カフェイン含有量が少ないことが原因としてあげられた。虚血性心疾患の発症リスクは、飲酒後1時間以内では 2.3 倍、1～2時間では 1.6 倍で、その後は平均レベルに戻った。Selb Semerl and Selb (2004) の研究でも、カフェイン摂取1時間以内の死亡リスク比は 1.73 倍、2時間以内は 3.00 倍であり、アルコール摂取はカフェインによる死亡リスクに影響しないことを報告している。

これらの結果は、カフェインや飲酒は、摂取直後においてのみ、虚血性心疾患のリスク因子になることを示している。

水収支と体温

水収支・電解質バランス

カフェインには利尿作用があることが知られているが、カフェインの長期摂取による水収支への悪影響が生じる可能性は低いと考えられている。その理由は、カフェインがコーヒーや茶、あるいはコーラ飲料によって摂取され、そのときは水も一緒に摂取されるからである。コーヒー常用者(1日摂取量は約200 mg)を対象に、1日あたり400 mgのカフェインを4日間にわたって摂取してもらう実験では、体重、尿の浸透圧・色、尿比重、24時間尿量、 Na^+ や K^+ の24時間排泄、クレアチニンの24時間排泄、血中尿素窒素、血清 Na^+ ・ K^+ レベル、血漿浸透圧、血漿タンパク量に変化はなかった(Armstrong et al., 2005)。同様の結果は、比較的少量のカフェイン摂取者(1日100 mg以下)(Silva et al., 2013)や大量摂取者(350 mg)(Killer et al., 2014)においても確認されている。

運動前、特に高温環境下でカフェインを摂取すると、体温上昇と発汗が高まり、脱水や水-電解質バランス不全が引き起こされる可能性が懸念されてきた。しかし、100~600 mgのカフェインを運動前に摂取しても、尿量の著しい増加はなく、水-電解質バランスの異常は生じない(Armstrong, 2002)。水-電解質バランスの維持は、カフェイン非常用者よりカフェイン常用者において顕著である。

体温

Kim et al. (2011)の実験では、カフェイン非常習者を対象に、通常環境下(気温24℃、湿度40%)で、運動開始の40分前にカフェイン(3 mg/kgと水200 mL)あるいは水のみ(200 mL)を摂取してもらい、通常より酸素要求量が60%上昇するランニングを30分間にわたって課した。カフェイン摂取群は、皮膚温が運動前(0.08℃)および運動後(0.14℃)とも対照群(水のみ)より高かったが、体幹温度(鼓膜で測定)は、運動前(0.12℃)のみ高く、運動後では差がなかった。また、カフェイン摂取群では、運動による発汗量が多く、発汗潜在時間が遅延していた。

Millard-Stafford et al. (2007)の実験では、気温28.5℃、湿度60%の環境下で、120分間のサイクリングが課せられた。対象者にはスポーツ飲料あるいはスポーツ飲料+カフェイン(46 mg/L)が与えられた。この条件では、カフェイン摂取量は5.3 mg/kgとなった。両群で、体液量、水収支、尿量、発汗量に差はみられなかったが、最後の15分間にお

ける運動能力は、非カフェイン群よりカフェイン群の方が高かった。また、直腸温度もカフェイン群の方が高かった(0.19~0.29℃)。

Del Coso et al. (2008)の実験では、高温(36℃)、乾燥(湿度29%)下で120分間の自転車こぎが、無給水群、給水群、スポーツ飲料群、およびこれらの条件に運動前50分にかフェイン摂取(6 mg/kg)の6条件で実施され、直腸温および血漿浸透圧が測定された。給水が行われた群では、カフェインの有無に関係なく、脱水状態、直腸温および血漿浸透圧の上昇が防止された。同様の結果は、高温(31℃)、多湿(70%)下で、カフェイン5 mg/kg摂取と20分ごとの冷水摂取(3 mL/kg)しながらランニングを課した実験でも得られている(Ping et al., 2010)。一方、Roelands et al. (2011)の実験では、高温環境(30℃)で60分間のサイクリングを課したが、カフェイン群(6 mg/kg)の方がプラセボ群より直腸温が高かった。しかし、皮膚温、心拍数、体重減、発汗量については、カフェイン群とプラセボ群で差がなかった。同一条件下での体温において、運動開始直後はカフェイン群が高く、後半ではカフェイン群とプラセボ群との間で差がないとの報告もある(Ely et al., 2011)。

カフェインの利尿効果は、エナジードリンク中の成分であるタウリン、グルクロン酪酸などによって修飾されない(Riesenhuber et al., 2006)。もちろん、タウリン、グルクロン酪酸は、単独において体液量・組成、尿量、体温にも影響を及ぼさない。

これらの結果は、カフェインの摂取によって体温上昇を引き起こされ、この効果は運動と相加的である。しかし、給水していれば、体液量、水-電解質バランスはカフェインの有無にほとんど無関係であり、脱水状態は避けられることを示している。

結論

本総説では、信頼性の高い臨床実験および疫学調査の報告をもとに、カフェインをめぐって、主として有害作用について評価した。その結果は、以下のようにまとめることができる。

中枢神経系

不眠・不安

- 大量のカフェインは不安誘発リスク因子であるが、通常摂取量に相当する200 mgでは、不安に関して自己評価した場合、成人および小児・思春期とも、カフェインの摂取と不安との明確な関係は把握されない。
- カフェインの大量摂取は、神経過敏、イライラ感、不安

感の上昇と関連している。

- カフェインは、100 mg 以上において睡眠障害（睡眠潜時の延長、睡眠時間の短縮、深睡眠の減少、その他）のリスク因子となる。

行動遂行・疲労感

- カフェイン摂取中止後の疲労・倦怠感は、カフェインの再摂取で軽減される。
- カフェインが疲労に対する感度を落とすのか、疲労そのものを減少させるかは不明である。
- カフェインによる疲労感の減退は、行動遂行の改善というプラスの面が期待されるが、生理的防御反応の阻害というマイナス面も想定されるので、その功罪を検討する必要がある。

アルコールとカフェインの相互作用

- 低用量のアルコールとカフェインの組み合わせであれば、アルコール酪酐はカフェインによって著しい修飾を受けない。
- 用量の組み合わせによっては、酪酐に対する自己評価が軽減され、危険行為が増強される可能性がある。時には一気飲み（ビンジドリンク）を促進する可能性もある。
- 動物実験では、高用量のエタノール（泥酔状態を想定）とカフェインの組み合わせで、判断力の低下、危険回避行動の阻害が確認されている。
- アルコールの代謝は2段階で行われ、中間代謝物のアセトアルデヒドは中枢刺激作用を示す。また、カフェインとアルコールの代謝速度の違いも考慮すると、アルコールとカフェインの併用では、併用効果の経時変化の検討が必要である。大量飲酒時は、カフェインの併用は避けるべきである。

循環器系

血圧

- カフェインは血圧を上昇させる。
- カフェインの昇圧効果は、運動の昇圧効果と相加的である。また、カフェインは運動終了後の血圧低下を軽減する。
- カフェインの血圧上昇作用には、アデノシン受容体遮断、交感神経刺激様作用（副腎髄質からのカテコールアミン遊離促進、それと関連する強心作用）、副腎皮質の刺激（電解質コルチコイドの遊離、それに関連するエンドセリンの遊離）、腎臓に対する作用（利尿、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の刺激）による。

カフェインが大量では、cAMP や cGMP の増加（ホスホジエステラーゼ阻害）も関係している可能性がある。

- カフェインの昇圧作用は、エナジードリンク中の成分であるタウリン、グルクロン酪酸などによって修飾されない。

心臓機能

- カフェインはアデノシン A_{2A} 受容体を遮断して強心作用を発揮する。
- カフェインの強心作用は、低酸素状態での心筋機能低下を改善する可能性がある。
- カフェインを大量摂取すると、不整脈誘発の可能性はある。

虚血性心疾患リスク

- カフェイン 200 mg 以上の摂取から 1 時間以内では、虚血性心疾患（心筋梗塞）の発症リスクが高まる。しかし、このリスクは一過性で、時間とともにもとに戻る。
- カフェインによる心筋梗塞リスクは、運動するとさらに高まる。これは、カフェインの昇圧作用と、運動時に冠状動脈拡張に対する抑制作用に起因する。
- 循環器系に及ぼすカフェインの有害作用は一過性であり、また日常生活のなかでのカフェイン反復摂取で耐性形成がみられる。

体液と体温

- カフェインは単独で体温上昇を引き起こし、運動開始 1 時間前にカフェインを摂取すると、体温上昇が増強する。
- 高温環境下で、運動開始 1 時間前に大量のカフェイン（5～6 mg/kg）を摂取した場合は、体温や体液量はプラセボ（カフェインフリー）群と著しい差異がない。
- エナジードリンク中の成分（タウリン、グルクロン酪酸など）は、カフェインによる体温上昇に影響を及ぼさない。
- カフェイン摂取は、給水が行われていれば、脱水、体液の電解質バランスの異常を引き起こさない。
- カフェインによる尿量増加は、著しく多いわけではない。

カフェイン含有の飲食物および医薬品は、日常生活の中で摂取される機会が非常に多い。カフェイン含有飲料、特にコーヒーや茶に対する認識では、過度に効能を掲げる一方で、過剰に危険視する風潮がある。すなわち、フード

ファエイズムである。しかし、人類は長年(恐らく何万年)にもわたって、カフェイン含有の植物(コーヒーや茶を含む)を生活の中で活用してきたと思われる。このことは、カフェインが生活にとって有益であったからに他ならない。有害効果が有益効果を上回っているのであれば、社会の中で自然と排除されていたはずである。

ここで取り上げたカフェインの有害作用は、ほとんどの場合、日常生活の中で常識的に摂取される量より大量で発現するものである。しかし、薬物感受性には個人差があることも事実であり、有害作用の発現をまったく無視すべきでない。

カフェインの効能と有害作用を正しく理解して、摂取量を1日あたりの摂取量を300 mg (5 mg/kg) 以内にとどめて、カフェイン含有の飲食物、特に、コーヒーや茶、コーラ飲料などを楽しみたい。

文献

- Abernethy, D.R. and Todd, E.L. (1985): Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **28**, 425-428.
- Abernethy, D.R., Todd, E.L. and Schwartz, J.B. (1985): Caffeine disposition in obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **20**, 61-66.
- Aldridge, A., Bailey, J. and Neims, A.H. (1981): The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Seminars in Perinatology* **5**, 310-314.
- Ammon, H.P. (1991): Biochemical mechanism of caffeine tolerance. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)* **324**, 261-267.
- Aranda, J.V., Collinge, J.M., Zinman, R. et al. (1979): Maturation of caffeine elimination in infancy. *Arch. Disease Childhood* **54**, 946-949.
- Arciero, P.J. and Ormsbee, M.J. (2009): Relationship of blood pressure, behavioral mood state, and physical activity following caffeine ingestion in younger and older women. *Applied Physiol. Nutrition Metabol.* **34**, 754-762.
- Armstrong, L.E. (2002): Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance. *Int. J. Sport Nutrition Exercise Metabolism* **12**, 189-206.
- Armstrong, L.E., Pumerantz, A.C., Roti, M.W., et al. (2005): Fluid, electrolyte, and renal indices of hydration during 11 days of controlled caffeine consumption. *Int. J. Sport Nutrition and Exercise Metabolism* **15**, 252-265.
- Arnaud, M. (1993): Metabolism of caffeine and other components of coffee. In: *Caffeine, Coffee and Health*. Ed Garattini, S. (Ed.), Raven Press, New York, pp43-95.
- Aronsen, L., Orvoll, E., Lysaa, R., et al. (2014): Modulation of high affinity ATP-dependent cyclic nucleotide transporters by specific and non-specific cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.* **745**, 249-253.
- Astorino, T.A., Rohmann, R.L., Firth, K., et al. (2007): Caffeine-induced changes in cardiovascular function during resistance training. *Int. J. Sport Nutrition Exercise Metabolism* **17**, 468-477.
- Astorino, T.A., Martin, B.J., Schachtsiek, L. et al. (2013): Caffeine ingestion and intense resistance training minimize postexercise hypotension in normotensive and prehypertensive men. *Res. Sports Medicine* **21**, 52-65.
- Baer, R.A. (1987): Effects of caffeine on classroom behavior, sustained attention, and a memory task in preschool children. *J. Appl. Behav. Analysis* **20**, 225-234.
- Balogh, A., Klinger, G., Henschel, L., et al. (1995): Influence of ethinylestradiol-containing combination oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel on caffeine elimination. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **48**, 161-166.
- Baylin, A., Hernandez-Diaz, S., Kabagambe, E.K., et al. (2006): Transient exposure to coffee as a trigger of a first nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology* **17**, 506-511.
- Benson, S., Verster, J.C., Alford, C. et al. (2014): Effects of mixing alcohol with caffeinated beverages on subjective intoxication: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience Biobehav. Rev.* **47C**, 16-21.
- Bernstein, G.A., Carroll, M.E., Crosby, R.D., et al. (1994): Caffeine effects on learning, performance, and anxiety in normal school-age children. *J. Am. Academy Child Adolescent Psychiatry* **33**, 407-415.
- Berthou, F., Flinois, J.P., Ratanasavanh, D., et al. (1991): Evidence for the involvement of several cytochromes P-450 in the first steps of caffeine metabolism by human liver microsomes. *Drug Metabol. Disposition: The Biol. Fate Chemicals* **19**, 561-567.
- Blanchard, J. and Sawers, S.J. (1983): The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **24**, 93-98.

- Bonati, M., Latin, R., Galletti, F., et al. (1982): Caffeine disposition after oral doses. *Clin. Pharmacol. Therap.* **32**, 98-106.
- Buscemi, S., Verga, S., Batsis, J.A., et al. (2010): Acute effects of coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutrition* **64**, 483-489.
- Buscemi, S., Mattina, A., Tranchina, M.R., et al. (2011): Acute effects of coffee on QT interval in healthy subjects. *Nutrition J.* **10**, 15.
- Byrne, E.M., Johnson, J., McRae, A.F., et al. (2012): A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep* **35**, 967-975.
- Childs, E. and de Wit, H. (2006): Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)*, **185**, 514-523.
- Childs, E., Hohoff, C., Deckert, J., et al. (2008): Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacol.* **33**, 2791-2800.
- Cornelis, M.C., El-Soheby, A., Kabagambe, E.K. et al. (2006): Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.* **295**, 1135-1141.
- Davis, R.E. and Osorio, I. (1998): Childhood caffeine tic syndrome. *Pediatrics* **101**, E4.
- Del Coso, J., Estevez, E. and Mora-Rodriguez, R. (2008): Caffeine effects on short-term performance during prolonged exercise in the heat. *Med. Sci. Sports Exercise* **40**, 744-751.
- Djordjevic, N., Ghotbi, R., Jankovic, S. et al. (2010): Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2-163C>A polymorphism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 697-703.
- Dobmeyer, D.J., Stine, R.A., Leier, C.V., et al. (1983): The arrhythmogenic effects of caffeine in human beings. *New England J. Med.* **308**, 814-816.
- Doherty, M. and Smith, P.M. (2005): Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **15**, 69-78.
- Dorfman, L.J. and Jarvik, M.E. (1970) Comparative stimulant and diuretic actions of caffeine and theobromine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 869-872.
- Elkins, R.N., Rapoport, J.L., Zahn, T.P., et al. (1981): Acute effects of caffeine in normal prepubertal boys. *Am. J. Psychiatry* **138**, 178-183.
- Ely, B.R., Ely, M.R. and Chevront, S.N. (2011): Marginal effects of a large caffeine dose on heat balance during exercise-heat stress. *Int. J. Sport Nutrition Exercise Metabol.* **21**, 65-70.
- Farag, N.H., Vincent, A.S., McKey, B.S., et al. (2005a): Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. *Am. J. Cardiol.* **95**, 1389-1392.
- Farag, N.H., Vincent, A.S., Sung, B.H., et al. (2005b): Caffeine tolerance is incomplete: Persistent blood pressure responses in the ambulatory setting. *Am. J. Hypertension* **18**, 714-719.
- Farag, N.H., Whitsett, T.L., McKey, B.S., et al. (2010): Caffeine and blood pressure response: Sex, age, and hormonal status. *J. Womens Health* **19**, 1171-1176.
- Ferre, S. (2008): An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J. Neurochem.* **105**, 1067-1079.
- Fisone, G., Borgkvist, A. and Usiello, A. (2004): Caffeine as a psychomotor stimulant: Mechanism of action. *Cellular Mol. Life Sci.* **61**, 857-872.
- Franks, A.M., Schmidt, J.M., McCain, K.R. et al. (2012): Comparison of the effects of energy drink versus caffeine supplementation on indices of 24-hour ambulatory blood pressure. *Annal. Pharmacotherapy* **46**, 192-199.
- Fredholm, B.B., Bättig, K., Holmén, J., et al. (1999): Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* **51**, 83-133.
- Ginsberg, G., Hattis, D., Russ, A. et al. (2004): Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: Implications for assessing children's risks from environmental agents. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*, **67**, 297-329.
- Grosso, L.M., Triche, E.W., Belanger, K., et al. (2006): Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am. J. Epidemiol.* **163**, 1035-1041.
- Hale, K.L., Hughes, J.R., Oliveto, A.H. et al. (1995): Caffeine self-administration and subjective effects in adolescents. *Exp. Clin. Pharmacol.* **3**, 364-370.

- Han, X.M., Ou-Yang, D.S., Lu, P.X., et al. (2001): Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734A polymorphisms of human CYP1A2. *Pharmacogenetics* **11**, 429-435.
- Hartley, T.R., Sung, B.H., Pincomb, G.A., et al. (2000): Hypertension risk status and effect of caffeine on blood pressure. *Hypertension* **36**, 137-141.
- Hartley, T.R., Lovallo, W.R. and Whitsett, T.L. (2004): Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am. J. Cardiol.* **93**, 1022-1026.
- Heinz, A.J., de Wit, H., Lilje, T.C. ET AL. (2013): The combined effects of alcohol, caffeine, and expectancies on subjective experience, impulsivity, and risk-taking. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **21**, 222-234.
- Higgins, J.P. and Babu, K.M. (2013): Caffeine reduces myocardial blood flow during exercise. *Am. J. Med.* **126**, 730 e731-738.
- Hildebrandt, R. and Gundert-Remy, U. (1983): Lack of pharmacological active saliva levels of caffeine in breast-fed infants. *Pediatric Pharmacol.* **3**, 237-244.
- Hodgson, J.M., Puddey, I.B., Burke, V., et al. (1999): Effects on blood pressure of drinking green and black tea. *J. Hypertension* **17**, 457-463.
- Juliano, L.M. and Griffiths, R.R. (2004): A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl.)* **176**, 1-29.
- Kaplan, G.B., Greenblatt, D.J., Ehrenberg, B.L., et al. (1997): Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J. Clin. Pharmacol.* **37**, 693-703.
- Karatzis, E., Papaioannou, T.G., Aznaouridis, K., et al. (2005): Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: Should we consider monitoring central blood pressure? *Int. J. Cardiology* **98**, 425-430.
- Kario, K. (2010): Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* **56**, 765-773.
- Killer, S.C., Blannin, A.K. and Jeukendrup, A.E. (2014): No evidence of dehydration with moderate daily coffee intake: a counterbalanced cross-over study in a free-living population. *PLOS ONE* **9**, e84154.
- Kim, T.W., Shin, Y.O., Lee, J.B. et al. (2011): Caffeine increases sweating sensitivity via changes in sudomotor activity during physical loading. *J. Medicinal Food* **14**, 1448-1455.
- Knutti, R., Rothweiler, H. and Schlatter, C. (1981): Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **21**, 121-126.
- Knutti, R., Rothweiler, H. and Schlatter, C. (1982): The effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Arch. Toxicol. Supple.* **5**, 187-192.
- 栗原 久 (2004) : カフェインの化学 - コーヒー・茶・チョコレートの薬理作用 . 学会出版センター, 東京 .
- 栗原 久 (2011) : カフェインとアルコールの同時摂取と薬理作用 . *日本医事新報* **4563**: 63-65.
- Kuribara, H. (1993): Enhancement of the behavioral toxicity induced by combined administration of ethanol with methylxanthines: Evaluation by discrete avoidance in mice. *J. Toxicol. Sci.* **18**, 95-101.
- Kuribara, H., Asahi, T. and Tadokoro, S. (1992): Ethanol enhances, but diazepam and pentobarbital reduce the ambulation-increasing effect of caffeine in mice. *Jpn. J. Alcohol Drug Depend.* **27**, 528-539.
- Landolt, H.P., Dijk, D.J., Gaus, S.E. et al. (1995): Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacol.* **12**, 229-238.
- Lane, J.D., Pieper, C.F., Phillips-Bute, B.G., et al. (2002): Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosom. Med.* **64**, 595-603.
- Leviton, A. (1992): Behavioral correlates of caffeine consumption by children. *Clin. Pediatrics* **31**, 742-750.
- Mahmud, A. and Feely, J. (2001): Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* **38**, 227-231.
- Marczinski, C.A. and Fillmore, M.T. (2006): Clubgoers and their trendy cocktails: Implications of mixing caffeine into alcohol on information processing and subjective reports of intoxication. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **14**, 450-458.
- Mesas, A.E., Leon-Munoz, L.M., Rodriguez-Artalejo, F., et al. (2011): The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clinical Nutrition* **94**, 1113-1126.
- Millard-Stafford, M.L., Cureton, K.J., Wingo, J.E., et al. (2007): Hydration during exercise in warm, humid conditions: Effect of a caffeinated sports drink. *Int. J.*

- Sport Nutrition Exercise Metabol. **17**, 163-177.
- Miners, J.O. and Birkett, D.J. (1996): The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *General Pharmacol.* **27**, 245-249.
- Mostofsky, E., Schlaug, G., Mukamal, K.J., et al. (2010a): Coffee and acute ischemic stroke onset: The stroke onset study. *Neurology* **75**, 1583-1588.
- Mostofsky, E., Burger, M.R., Schlaug, G., et al. (2010b): Alcohol and acute ischemic stroke onset: The stroke onset study. *Stroke* **41**, 1845-1849.
- Namdar, M., Koepfli, P., Grathwohl, R., et al. (2006): Caffeine decreases exercise-induced myocardial flow reserve. *J. Am. College Cardiol.* **47**, 405-410.
- Namdar, M., Schepis, T., Koepfli, P., et al. (2009): Caffeine impairs myocardial blood flow response to physical exercise in patients with coronary artery disease as well as in age-matched controls. *PLOS ONE* **4**, e5665.
- Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., et al. (2003): Effects of caffeine on human health. *Food Additives Contaminants* **20**, 1-30.
- Nickell, P.V. and Uhde, T.W. (1994): Dose-response effects of intravenous caffeine in normal volunteers. *Anxiety* **1**, 161-168.
- Nurminen, M.L., Niittynen, L., Korpela, R., et al. (1999): Coffee, caffeine and blood pressure: A critical review. *Eur. J. Clin. Nutrition* **53**, 831-839.
- Papamichael, C.M., Aznaouridis, K.A., Karatzis, E.N., et al. (2005): Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin. Sci. (London)* **109**, 55-60.
- Peacock, A., Bruno, R., Martin, F.H., et al. (2013): The impact of alcohol and energy drink consumption on intoxication and risk-taking behavior. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* **37**, 1234-1242.
- Ping, W.C., Keong, C.C. and Bandyopadhyay, A. (2010): Effects of acute supplementation of caffeine on cardio-respiratory responses during endurance running in a hot & humid climate. *Indian J. Med. Res.* **132**, 36-41.
- Rapoport, J.L., Elkins, R., Neims, A., et al. (1981a): Behavioral and autonomic effects of caffeine in normal boys. *Develop. Pharmacol. Therap.* **3**, 74-82.
- Rapoport, J.L., Jensvold, M., Elkins, R., et al. (1981b): Behavioral and cognitive effects of caffeine in boys and adult males. *J. Nervous Mental Disease* **169**, 726-732.
- Rapoport, J.L., Berg, C.J., Ismond, D.R., et al. (1984): Behavioral effects of caffeine in children. Relationship between dietary choice and effects of caffeine challenge. *Arch. General Psychiatry* **41**, 1073-1079.
- Rasmussen, B.B., Brix, T.H., Kyvik, K.O. et al. (2002): The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* **12**, 473-478.
- Retey, J.V., Adam, M., Khatami, R., et al. (2007): A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin. Pharmacol. Ther.* **81**, 692-698.
- Rieg, T., Steigele, H., Schnermann, J., et al. (2005): Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **313**, 403-409.
- Riesenhuber, A., Boehm, M., Posch, M., et al. (2006): Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids* **31**, 81-83.
- Robertson, D., Frolich, J.C., Carr, R.K., et al. (1978): Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *New England J. Med.* **298**, 181-186.
- Rodenburg, E.M., Eijgelsheim, M., Geleijnse, J.M., et al. (2012): CYP1A2 and coffee intake and the modifying effect of sex, age, and smoking. *Am. J. Clin. Nutrition* **96**, 182-187.
- Roelands, B., Buyse, L., Pauwels, F., et al. (2011): No effect of caffeine on exercise performance in high ambient temperature. *Eur. J. Applied Physiol.* **111**, 3089-3095.
- Rogers, P.J., Hohoff, C., Heatherley, S.V., et al. (2010): Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacol.* **35**, 1973-1983.
- Sachse, C., Brockmoller, J., Bauer, S., et al (1999): Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **47**, 445-449.
- Selb Semerl, J. and Selb, K. (2004): Coffee and alcohol consumption as triggering factors for sudden cardiac death: Case-crossover study. *Croatian Med. J.* **45**, 775-780.

- Shi, J., Benowitz, N.L., Denaro, C.P., et al (1993): Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: Tolerance to pressor effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **53**, 6-14.
- Silva, A.M., Judice, P.B., Matias, C.N., et al. (2013): Total body water and its compartments are not affected by ingesting a moderate dose of caffeine in healthy young adult males. *Applied Physiol. Nutrition Metabol.* **38**, 626-632.
- Souza, D., Casonatto, J., Poton, R., et al. (2014): Acute effect of caffeine intake on hemodynamics after resistance exercise in young non-hypertensive subjects. *Res. Sports Med.* **22**, 253-264.
- Steer, P.A., Flenady, V.J., Shearman, A., et al. (2003): Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose response trial. *J. Paediatrics Child Health* **39**, 511-515.
- Steer, P.A., Flenady, V.J., Shearman, A., et al. (2004): High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: A randomised controlled trial. *Arch. Disease Childhood. Fetal Neonatal Edition* **89**, F499-503.
- Stein, M.A., Krasowski, M., Leventhal, B.L., et al. (1996): Behavioral and cognitive effects of methylxanthines. A meta-analysis of theophylline and caffeine. *Arch. Pediatrics Adolescent Med.* **150**, 284-288.
- Stuart, G.R., Hopkins, W.G., Cook, C. et al. (2005): Multiple effects of caffeine on simulated high-intensity team-sport performance. *Med. Sci. Sports Exercise* **37**, 1998-2005.
- Swampillai, J., Rakebrandt, F., Morris, K., et al. (2006): Acute effects of caffeine and tobacco on arterial function and wave travel. *Eur. J. Clin. Invest.* **36**, 844-849.
- Tantcheva-Poor, I., Zaigler, M., Rietbrock, S., et al. (1999): Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. *Pharmacogenetics* **9**, 131-144.
- Tejani, F.H., Thompson, R.C., Kristy, R., et al. (2014): Effect of caffeine on SPECT myocardial perfusion imaging during regadenoson pharmacologic stress: a prospective, randomized, multicenter study. *Int. J. Cardiovascular Imaging* **30**, 979-989.
- Tracy, T.S., Venkataramanan, R., Glover, D.D., et al. (2005): Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am. J. Obstetrics Gynecol.* **192**, 633-639.
- Tsutsumi, K., Kotegawa, T., Matsuki, S., et al. (2001): The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activities in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **70**, 121-125.
- Umemura, T., Ueda, K., Nishioka, K., et al. (2006): Effects of acute administration of caffeine on vascular function. *Am. J. Cardiology* **98**, 1538-1541.
- Verster, J.C., Aufricht, C. and Alford, C. (2012): Energy drinks mixed with alcohol: Misconceptions, myths, and facts. *Int. J. General Med.* **5**, 187-198.
- Vlachopoulos, C., Hirata, K. and O'Rourke, M.F. (2003): Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *J. Hypertension* **21**, 563-570.
- Vlachopoulos, C., Alexopoulos, N., Dima, I., et al. (2006): Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections. *J. Am. College Nutrition* **25**, 216-223.
- Weinberg, B.A., Bealer, B.K., 別宮貞則ら (2006) : カフェイン大全 - コーヒー・茶・チョコレートの歴史からダイエット・ドーピング・依存症の現状まで. 八坂書房, 東京.
- Wang, H., Zhang, Z., Han, S., et al. (2012): CYP1A2 rs762551 polymorphism contributes to cancer susceptibility: A meta-analysis from 19 case-control studies. *BMC Cancer* **12**, 528.
- Weathersbee, P.S. and Lodge, J.R. (1977): Caffeine: Its direct and indirect influence on reproduction. *J. Reproductive Med.* **19**, 55-63.
- Worthley, M.I., Prabhu, A., De Sciscio, P., et al. (2010): Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function. *Am. J. Med.* **123**, 184-187.

Caffeine Intake in the Daily Life: Mechanism of Action and Safety Assessment

Hisashi KURIBARA

Junior College, Tokyo University of Social Welfare,
2020-1 San' o-cho, Isesaki-city, Gunma 372-0831, Japan

Abstract : Caffeine, a methylxanthine derivative, shows CNS stimulant action and sympathomimetic action on peripheral nervous system through blockade of the adenosine receptors. Caffeine has been used in the daily life as a pleasure drug, and/or a constituent of “energy drink” and medicines. The purpose of this review was to show the pharmacological effects of caffeine, and to assess the harmful effects of caffeine. Single dose of caffeine up to 200 mg and/or daily dose of up to 500 mg do not give rise to safety concerns under normal environmental conditions. The same amount does (up to 200 mg) of caffeine may induce no harmful symptom when consumed longer than 2 hours prior to intense physical exercise. The constituents of “energy drinks” (typical concentrations in such beverages of 1L: 300-320 mg of caffeine, 4,000 mg of taurine and 2,400 mg/ of D-glucurono-gamma-lactone), as well as alcohol at doses up to about 0.65 g/kg b.w., would not affect the safety of single doses of caffeine up to 200 mg. It is therefore considered that, under the normal daily life conditions, caffeine intakes, up to 300 mg/kg by adults as a basis of single and/or daily intakes, may derive no safety concern.

(Reprint request should be sent to Hisashi Kuribara)

Key words : Caffeine, Mechanism of action, Harmful effects, Safety assessment

