

-STANDARD PROTOCOL PROJECT-
TRANEXAMIC ACID

SPP-1 2012.9 佐藤 奈々子, 杉浦 孝広

...心臓外科手術ではおなじみとなってきたトラネキサム酸ですが、、悪いことが起きている？

トラネキサム酸投与により？

...因果関係は証明されていないが、血栓塞栓症は防ぐべき合併症の一つ

- **トラネキサム酸をはじめとしたリジン類似体がヘパリン中和後に残存していると、理論的には深部静脈血栓症・肺塞栓・脳卒中・心筋梗塞といった血栓塞栓症が生じると考えられるが、複数の総論やメタ分析ではトラネキサム酸の術中投与と血栓塞栓症との関連性は見出されていない。**
- **心臓手術後に痙攣発作を起こした24人を対象。24人全員が術中大量のトラネキサム酸投与を受けていた(61~259mg/kg)。いずれも新規の脳虚血障害の証拠はなく、また永続的な脳障害を起こした患者もいなかった。**

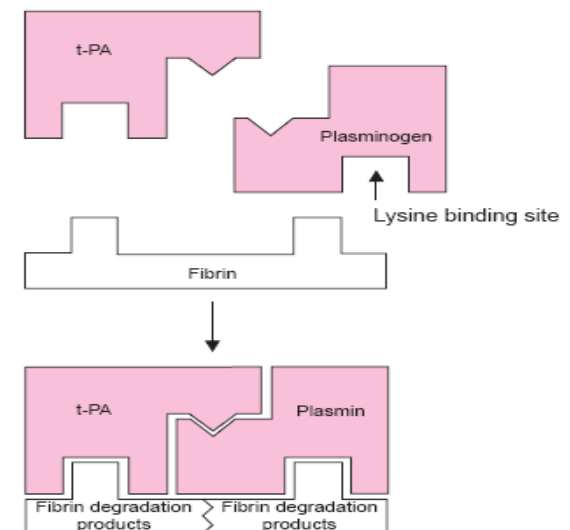
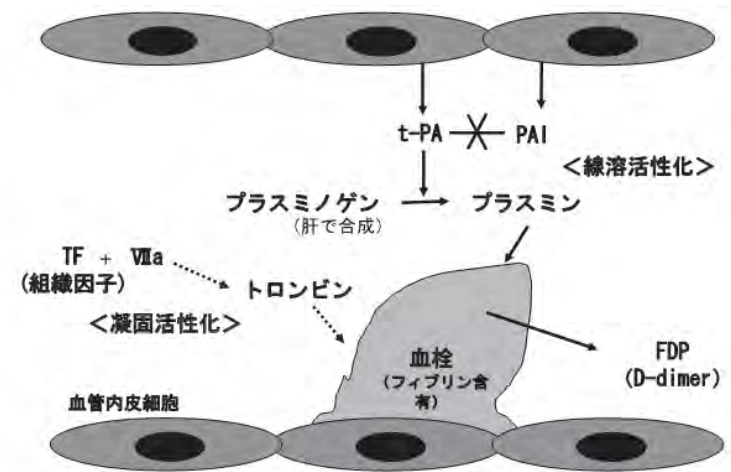
- ✓ *Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. Wong BL, Ann Thorac Surg 2000;69:808-816*
- ✓ *Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery. Levi M, Lancet 1999;354:1940-1947*
- ✓ *High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. Murkin JM. Anes Analg 2010;110:350-353*

...そもそも、なんのためにトランエクサム酸は投与されているのでしょうか？

線維素溶解(線溶)

...まずは"線溶"について

- 線溶とは、プラスミノゲン活性化因子がプラスミノゲンをプラスミンに変化させることによってプラスミンが主としてフィブリンを分解する現象
- プラスミノゲンはリジン結合部位を介してフィブリンに結合する



抗線溶薬 血栓止血誌 20 (3) : 285~288, 2009


心臓外科麻酔と体外循環における血栓・止血の制御

日臨麻会誌 Vol. 29 No.7/Nov.2009

...そもそも、なんのためにトナネキサム酸は投与されているのでしょうか？

線溶阻害薬

...体外循環におけるトナネキサム酸投与の目的

- 体外循環によって凝固・線溶系が亢進し血液凝固系の恒常性が失われる
 - 線溶系の亢進に加えてフィブリノーゲンその他の血液凝固因子の低下や血小板・機能の低下が体外循環後の止血に難渋する原因となっている
- 
- 線溶阻害薬はプラスミノゲンの活性化を阻害することで線溶系の過亢進を抑制する目的で投与される

Thrombin During Cardiopulmonary Bypass
L. Henry Edmunds, Ann Thorac Surg 2006;82:2315–22

...線溶阻害薬には3種類がありました

アプロチニン・トラネキサム酸・ ϵ アミノカプロン酸

...以下の理由からアプロチニンは使用が禁止されました

- 線溶阻害薬の一つであるアプロチニンは、体外循環を使用した心臓手術における輸血量の劇的な減少効果を認めた

一方で 

- アプロチニンは合併症発生率や死亡率が上昇するといった報告がされるようになった

- ✓ BART(The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial)studyでは高リスク心臓手術を受ける患者2331名を対象。アプロチニンはトラネキサム酸や ϵ アミノカプロン酸と比べ周術期の出血が減少したが、手術後30日における死亡率においてトラネキサム酸は3.9%、 ϵ アミノカプロン酸は4.9%であったのに対し、アプロチニンは6.0%と有意に高い値をとった。

Fergusson DA, A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358:2319-2331

- ✓ 冠動脈血行再建術を行った4374例を対象に抗プラスミン剤であるアプロチニン、トラネキサム酸、 ϵ -アミノカプロン酸の予後への影響を調査し、アプロチニン投与群においてのみ腎障害(人工透析導入となる)、心筋梗塞、心不全、脳卒中などの発生率が増加すると報告した。

The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. Mangano DT. N Engl J Med 2006;354:353-365

...そのため、臨床で使用できる薬剤はトラネキサム酸とεアミノカプロン酸のみ

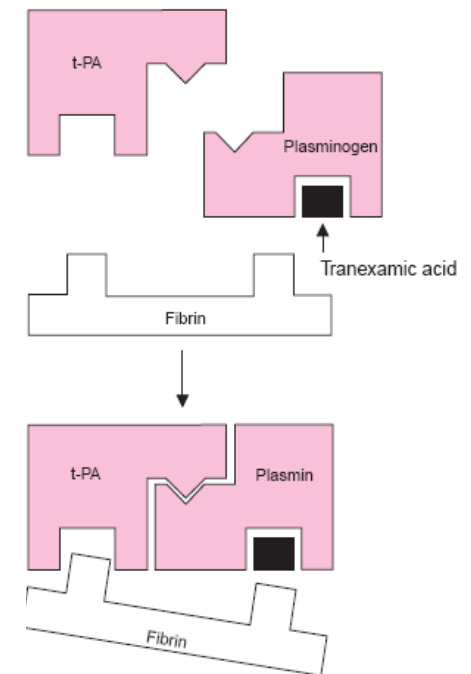
トラネキサム酸

分子量:157.21 分子式:

C₈H₁₅NO₂

...では、トランサミンって？

- トラネキサム酸は血中で分解され2分子のεアミノカプロン酸となる(アミノカプロン酸投与と同機序で働く)
- プラスミノゲンのリジン結合部位と結合しフィブリンへの吸着を阻止することで抗線溶作用を発揮する
- この複合体の血中半減期は短いいためトラネキサム酸は持続的に投与することが望ましい
- 適応は全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向や異常出血



抗線溶薬 血栓止血誌 20 (3) : 285~288, 2009

心臓外科麻酔と体外循環における血栓・止血の制御 日臨麻会誌 Vol. 29 No.7/Nov.2009

...始まりは少量から。

トラネキサム酸の投与量・方法

...10mg/kg投与後1mg/kg/hrの投与でその有効性が示された

- 体外循環を使用した心臓手術患者148人を対象とした無作為化二重盲検試験。対象を6グループに分類(placebo(P)群、Quarter(Q)群:2.5mg/kg投与後0.25mg/kg/hで持続投与、Half(H)群:5.0mg/kg投与後0.50mg/kg/hで持続投与、Whole(W)群:10mg/kg投与後1.0mg/kg/hで持続投与、Double(D)群:20mg/kg投与後2.0mg/kg/hで投持続投与、Fourfold(F)群:40mg/kg投与後、4.0mg/kg/hで持続投与)し、術後12時間の胸腔ドレーンからの出血量を調べた。結果:少なくとも10mg/kg投与後1.0mg/kg/hで持続投与した群(W,D,F群)はP群と比較して明らかに出血量は少なかった。しかし、トラネキサム酸投与量と出血量に相関は認めず、輸血量との関連も認めなかった。

*The dose-response relationship of tranexamic acid.
Horror JC, Anesthesiology 1995;82:383-392*

- In vitroにおいてはトラネキサム酸は10 μ g/mlの血清濃度にて線溶を阻害し16 μ g/mlでプラスミンによる血小板活性化を抑制するとされる。

CPBを使用した心臓手術患者21人を対象に、初回10mg/kgを20分以上かけて静注し、1mg/kg/hを中心静脈からICU帰室20時間後まで投与した。初回ボース5分後、CPB開始5, 30, 60分後、投与中止時、中止後1時間後のトラネキサム酸血中濃度を測定。すべての時点で有効血中濃度の10 μ g/mlを上回った。

*Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass.
Fichte BK. Anesth Analg 2001;92:1131-1136*

...徐々に投与量が増えていき

トラネキサム酸の投与量・方法

...投与量が検討された

- 軽度低体温の心臓手術患者150人を対象とした無作為化二重盲検。対象を3グループに分類(トラネキサム酸投与量50,100,150mg/kg)しCPB前に静脈内投与。術後6、12、24時間後の胸腔ドレーン出血量を比較した。結果:50mg/kg投与群で6時間後の出血量が他2群と比較して明らかに多く、ヘモグロビン減少も150mg/kgの群と比較して明らかに多かった。輸血量、凝固異常については差を認めなかった。結論:最も効果的で費用対効果も優れている投与量は100mg/kgと考えられる。

The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia(32 °C). Karski JM, J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:642-646

- CPBを使用した心臓手術患者30人を対象。対象を3グループ(トラネキサム酸50mg/kg、100mg/kg、10mg/kg静注。その後いずれも1mg/kg/hで10時間持続投与)に分類し、トラネキサム酸の血漿濃度を測定。2コンパートメントモデルでCPB使用前後、使用中のトラネキサム酸の予測血中濃度を計算した。この研究によると、12.5mg/kgを30分かけてローディング後6.5mg/kg/hで持続投与、1mg/kgをCPBのプライミングとして使用するとトラネキサム酸濃度が334 μ M以上で維持され、30mg/kgを30分かけてローディング後16mg/kg/hで持続投与、2mg/kgをCPBのプライミングとして使用するとトラネキサム酸濃度が800 μ M(出血リスクの高い患者に推奨される濃度)以上で維持されると報告している。

Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass.

Dowd NP. Anesthesiology 2002;97:390-399

...実際どのくらいの量を使えば良いのか？至適投与量とは？

トラネキサム酸の投与量・方法

...では、何を目安に投与するのか？その至適投与量は未だ十分に確立されていない

Recommended Dosages(現在の東京医療センターの投与量の根拠となる論文)

- Total: **3-10g**
- Loading dose at induction of anesthesia: **2-7g**
- Maintenance dose during surgery: **20-250mg/h**

Prevention and treatment of Major Blood Loss

Pier Mannuccio Mannucci, M.D. N Engl J Med 2007;356:2301-11

- ✓ 投与量に幅があるため過剰投与となる可能性がある
- ✓ 抗線溶薬投与の有用性は証明されている
- ✓ 合併症を避け効果的な量は？



至適投与量は未だ十分には確立されていない

➡ では、使えないのか？

...徐々に投与量が増えていき、合併症の報告がなされ投与量が見直されつつある

トラネキサム酸の投与量・方法

...原点回帰？

- 人工心肺を使用する高齢患者を対象に行われたRCT。トラネキサム酸10mg/kg投与後1mg/kg/hの持続投与にて輸血量が減少し、合併症も発生しなかった。

Tranexamic Acid Reduces Blood Transfusions in Elderly Patients Undergoing Combined Aortic Valve and Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Controlled Trial
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 26, No 2 (April), 2012: pp 232-238

- 至適投与量についてはまだ議論が続いており、結論が出ていない。痙攣や血栓の合併症に注意しながら使用するべきとしている一方で、使用量には言及していない。

Tranexamic Acid: How Much Is Enough? Anesth Analg 2010 Letter to the editor
High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients.
Anesth Analg 2010;110:350-3
Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis
BMJ 2012;344:e3054 doi: 10.1136/bmj.e3054 (Published 20 May 2012)

...以上の内容をふまえたうえで、現在推奨される使用量を考えました。

推奨使用量

...ただし、これは今後とも検討が必要だと思われます。

- 抗線溶作用を示す血清濃度($10\mu\text{g/ml}$)維持を目標に投与する
- 急激な血清濃度の上昇を伴うような投与法は避ける

麻酔導入後 10mg/kg を手術開始までに持続投与



手術開始から麻酔終了まで 1.0mg/kg/h で持続投与

60mg/kg を超える大量投与は避ける

心臓手術以外でも

...今後は使用する機会が増えていくのでしょうか？

- 外傷患者や整形外科手術等でもトラネキサム酸の使用による出血量の減少が認められており、今後は使用の幅が広がる可能性もある
- しかし、その一方で重篤な合併症が起こる可能性があることも念頭に置いておく必要がる
- 40カ国、274施設において実施された。20211人の重症出血、あるいはそのリスクを有する成人外傷患者を、受傷8時間以内にトラネキサム酸投与群(1gを10分間で初回負荷後、1gを8時間持続点滴)、またはプラセボ投与群のどちらか一方に無作為的に割付けた。結果:10096例の患者がトラネキサム酸投与群、10115例がプラセボ投与群に割付けられ、うち10060例、10067例がそれぞれ分析の対象となった。全原因による死亡リスクはトラネキサム酸投与群で有意に減少した。(トラネキサム酸投与群1463例[14.5%]vsプラセボ投与群1613例[16.0%];RR 0.91、95%CI 0.85-0.97;p=0.0035)。出血が原因の死亡リスクも有意に減少した。(489[4.9%]vs 574[5.7%];RR 0.85、95%CI 0.76-0.96;p=0.0077)。

*Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial
the Lancet Published online June 15, 2010*

...編集後記として

トラネキサム酸投与において

...いくつか思うところをまとめました

- **トラネキサム酸は腎排泄のため、腎機能の低下している患者では血清濃度が上昇する可能性？**
- **16 μ g/mlを目標とする方が、理論的には良いのでは？という考えがある中で、その至適投与量は検討されていない。5mg/kgの投与後、5mg/kg/hの使用によって20 μ g/mlが維持できたとする報告が存在する**
- **トラネキサム酸の使用にも禁忌が存在する**
...DICに対する抗線溶薬の投与は全身性の血栓発生の可能性から原則禁忌である。
- **トラネキサム酸の保険適応は500～2500mg(静注)のため、上述の使用量では問題となることはない**

トラネキサム酸@SPP

- 適応

- ◆ 心外(大血管, 弁膜症), 外傷, 人工関節手術など

- 禁忌

- ◆ DIC

- 注意

- ◆ 腎不全, 血栓症の既往, 冠動脈狭窄を有する患者

- 投与量

①麻酔導入後10mg/kgを手術開始までに持続投与

②手術開始から麻酔終了まで1.0mg/kg/hで持続投与

