

# Journal Club

## 産後出血に対する トラネキサム酸使用の効果

2017.6.20

聖マリアンナ医科大学

救急医学

森川 大樹

# 本日の論文

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in woman with post-partum haemorrhage(WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Haleema Shakur, Diana Elbourne, Metin Gulmezoglu, Zarko Alfirevic, Carine Ronsmans, Elizabeth Allen, and Ian Roberts

Lancet. 2017 May 27; 389(10084):2105-2116

PMID 28456509

**WOMAN trial**

# 産後出血

産後出血の定義：

出産後 2 4 時間で 5 0 0 m l 以上の出血

WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva:World Health Organisation, 2012

・妊産婦死亡の主な原因で毎年世界で約10,000人ほど

WHO, UNFPA, The World Bank. Trends in maternal mortality:1990 to 2010.

WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. 2012

・ 9 9 %は低所得や中所得の国で起こっている

Say L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet

Glob Health 2014;2:e323-33

・日本では妊産婦死亡の 2 3 %は産科危機的出血

妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会。母体安全への提言2014.

2015.

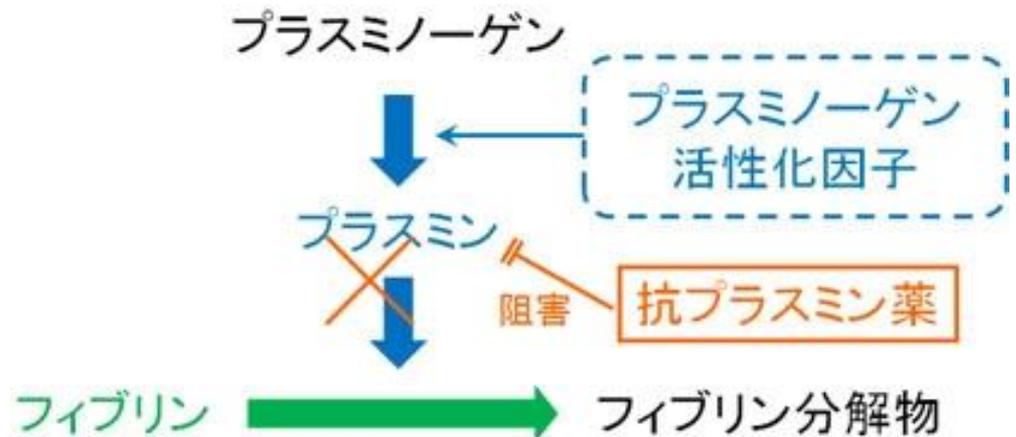
# トラネキサム酸

- トラネキサム酸（商品名：トランサミン）
- 止血剤・抗炎症剤
- 1962年に岡本彰佑・歌子夫妻により日本で開発された



# トラスネキサム酸の作用機序

① プラスミンでフィブリンが分解し血栓が溶ける



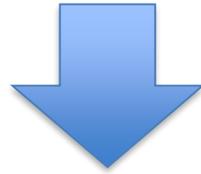
② 血管透過性の亢進、アレルギーや炎症性病変の原因になっている**キニン**などの産生を抑制

⇒ 抗アレルギー・抗炎症作用

③ プラスミンを抑え、肝斑に効果

# トラネキサム酸の副作用

線溶系を抑制することによる**凝固能亢進**



脳血栓や心筋梗塞、血栓性静脈炎などの疾患を持つ人に対しては慎重投与

# 手術でのトラスネキサム酸

## Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion

David A Henry<sup>1</sup>, Paul A Carless<sup>2</sup>, Annette J Moxey<sup>3</sup>, Dianne O'Connell<sup>4</sup>, Barrie J Stokes<sup>2</sup>, Dean A Fergusson<sup>5</sup>, and Katharine Ker<sup>6</sup>

Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD001886

PMID 21412876

トラスネキサム酸使用で輸血量が **1/3**  
RR 0.61, 95%CI(0.54-0.70)

# 外傷でのトラネキサム酸

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

Sakur H, Roberts I, Bautista R, et al.

Lancet. 2010; 376:23-32

PMID 20554319

**CRASH-2 trial**

PICO

多施設無作為化試験

40か国, 274病院の20,211人

P

受傷後8時間以内の重篤な出血患者

I

トラネキサム酸群

C

プラセボ群

O

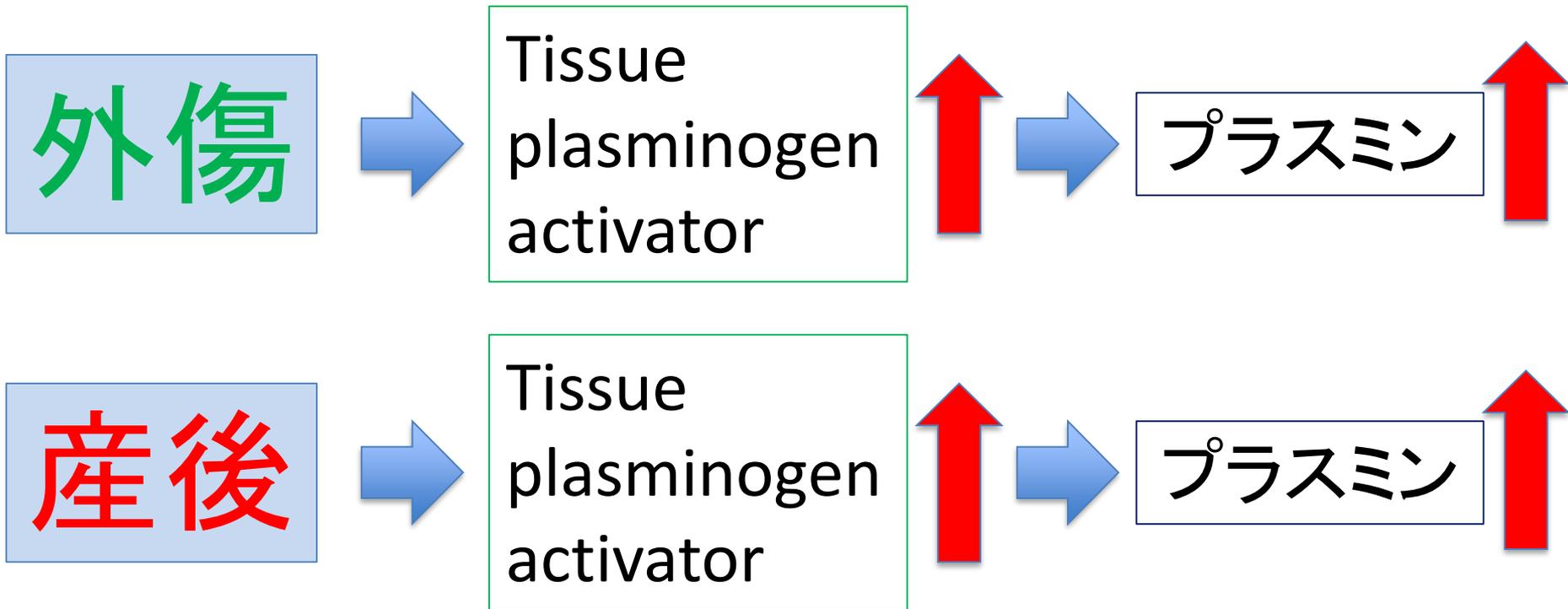
4週間以内の院内死亡率

# 結果

	トラネキサム酸 (n=10060)	プラセボ (n=10067)	RR (95%CI)	P value (two-sided)
死亡率	14.5%	16.0%	0.91(0.85-0.97)	0.0035
出血死	4.9%	5.7%	0.85(0.76-0.96)	0.0077

トラネキサム酸は合併症を  
増やすことなく死亡率を下げた

# 外傷と産後



産後出血にも外傷同様  
トランエキサム酸が効くのでは？

# 産後出血に関して分かっていること

- 帝王切開におけるトラネキサム酸の出血抑制効果が報告されている

Gungorduk K, et al. Am J perinatol 2011;28:233-40. PMID:20979013

Ahmed MR, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28:1014-8. PMID 25068947

Wang HY, et al. J perinatol 2015;35:818-25. PMID 26226243

- 妊婦は凝固亢進状態で、トラネキサム酸による重篤な合併症である深部静脈血栓症の発生については、サンプルサイズ不足から危険性を否定できていない

Novicova N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD007872. PMID 26079202

# Clinical question

トラネキサム酸により  
重篤な合併症なく  
産後出血を抑えられないか？

# 本日の論文

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in woman with post-partum haemorrhage(WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Haleema Shakur, Diana Elbourne, Metin Gulmezoglu, Zarko Alfirevic, Carine Ronsmans, Elizabeth Allen, and Ian Roberts

Lancet. 2017 May 27; 389(10084):2105-2116

PMID 28456509

**WOMAN trial**

# 論文のPICO

PICO	多施設無作為化二重盲検試験 21か国, 193病院の20,060人
P	16歳以上の経膈または帝王切開後の産後出血患者
I	トラネキサム酸群
C	プラセボ群
O	42日以内の死亡または子宮摘出

方法

# 研究デザイン

- 国際多施設二重盲検化無作為化比較試験
- アフリカ、ネパール、バングラディッシュ、英国等の21か国の193病院
- 本研究とは独立した統計家が無作為に割り付けをした
- 患者・治療者・評価者が盲検化

# Patients

## Inclusion criteria

- ・ 21か国の193病院で行われた経膣分娩または帝王切開後の産後出血の臨床的診断を受けた16歳以上の女性
- ・ 産後出血は経膣分娩であれば500ml以上の出血、帝王切開後であれば1000ml以上の出血または血行動態が不安定となった出血とした

# 産後出血の定義

- ①経膈分娩：500ml以上の出血
- ②帝王切開後：1000ml以上の出血
- ③血行動態が不安定となった出血

# Procedures

- 1 g のトラネキサム酸またはプラセボを  
静脈投与
- 30分後に出血が持続している、もしくは  
一度止血されたが、24時間以内に再出血  
をした場合には、2回目のトラネキサム酸  
を投与可能

# Primary outcome

- ランダム化から42日以内の

-全死亡率

-子宮全摘率

# Secondary outcome

- 出血による死亡率
- 血栓率（DVT, PE, 心筋梗塞, 脳梗塞）
- 外科的介入（ランダム化後の出血コントロールおよび循環動態安定化のための子宮内タンポナーデ, 塞栓, ブレース縫合, 動脈結紮, 子宮全摘, 開腹術）
- 合併症（腎不全, 心不全, 呼吸不全, 肝不全, 敗血症, 痙攣）
- 副作用を含めた好ましくない医療事象
- EQ5Dを使用して評価したQOL
- 母乳で育てられた児の血栓塞栓症

# サンプルサイズ・統計

- 死亡率を2.5%、子宮全摘率を2.5%、子宮全摘後の死亡率を1%と予測した
- RR 25%(from 4-3%)
- $\alpha$ エラー : 0.05、Power : 0.9で15,000人必要と算出
- 死亡率と子宮全摘率へのトラネキサム酸の影響の違いを考慮して、サンプルサイズを20,000人まで増やした。
- ITT解析

# Results

20060 patients enrolled and randomly assigned

2010年3月～2016年4月

10,051人 トラネキサム酸

10,009人 プラセボ

4 withdrew consent after randomisation

3 withdrew consent after randomisation

10051 baseline data available  
3 did not fulfil eligibility criteria  
1 randomly assigned twice  
10027 received allocated dose 1  
2836 received allocated dose 2

10009 baseline data available  
9 did not fulfil eligibility criteria  
9975 received allocated dose 1  
2911 received allocated dose 2

11 no follow-up\*

21 no follow-up\*

10036 included in analysis

9985 included in analysis

# Patient characteristics

	Tranexamic acid group (n=10 051)	Placebo group (n=10 009)
<b>Age at randomisation (years)</b>		
<16	1 (<1%)	3 (<1%)
16-25	3445 (34%)	3407 (34%)
26-33	4580 (46%)	4608 (46%)
≥34	2022 (20%)	1987 (20%)
Unknown	3 (<1%)	4 (<1%)
<b>Baby delivered in the randomising hospital</b>		
Yes	8869 (88%)	8756 (88%)
No	1181 (12%)	1251 (13%)
Unknown	1 (<1%)	2 (<1%)
<b>Type of delivery</b>		
Vaginal	7093 (71%)	7126 (71%)
Caesarean section	2957 (29%)	2879 (29%)
Unknown	1 (<1%)	4 (<1%)
<b>Time between delivery and randomisation (h)</b>		
≤1	4852 (48%)	4733 (47%)
>1 to ≤3	2678 (27%)	2691 (27%)
>3	2517 (25%)	2574 (26%)
Unknown	4 (<1%)	11 (<1%)
<b>Placenta fully delivered</b>		
Yes	9089 (90%)	9016 (90%)
No	962 (10%)	990 (10%)

- 年齢層
- 病院での出産率
- 出産タイプ
- 出産からランダム化までの時間
- 胎盤排出

それぞれで両群で差なし

# Patient characteristics

## Primary cause of haemorrhage

Uterine atony	6437 (64%)	6347 (63%)
Placenta praevia or accreta	943 (9%)	935 (9%)
Surgical trauma or tears	1834 (18%)	1857 (19%)
Other	720 (7%)	737 (7%)
Unknown	117 (1%)	133 (1%)

## Systolic blood pressure (mm Hg)

≥90	8138 (81%)	8065 (81%)
<90	1908 (19%)	1929 (19%)
Unknown	5 (<1%)	15 (<1%)

## Estimated volume of blood lost (mL)

≤500	295 (3%)	313 (3%)
>500 to ≤1000	4949 (49%)	4861 (49%)
>1000 to ≤1500	2832 (28%)	2882 (29%)
>1500	1973 (20%)	1953 (20%)
Unknown	2 (<1%)	0

## Uterotonic prophylaxis given

Yes	9687 (96%)	9618 (96%)
No	131 (1%)	139 (1%)
Unknown	233 (2%)	252 (3%)

## Clinical signs of haemodynamic instability

Yes	5961 (59%)	5898 (59%)
No	4090 (41%)	4110 (41%)

Table 1: Baseline characteristics of participants before randomisation

- 出血の原因
- 収縮期血圧
- 出血量
- 子宮収縮薬使用
- 循環動態不安定性

それぞれで両群で差なし

# Effect of tranexamic acid on maternal death

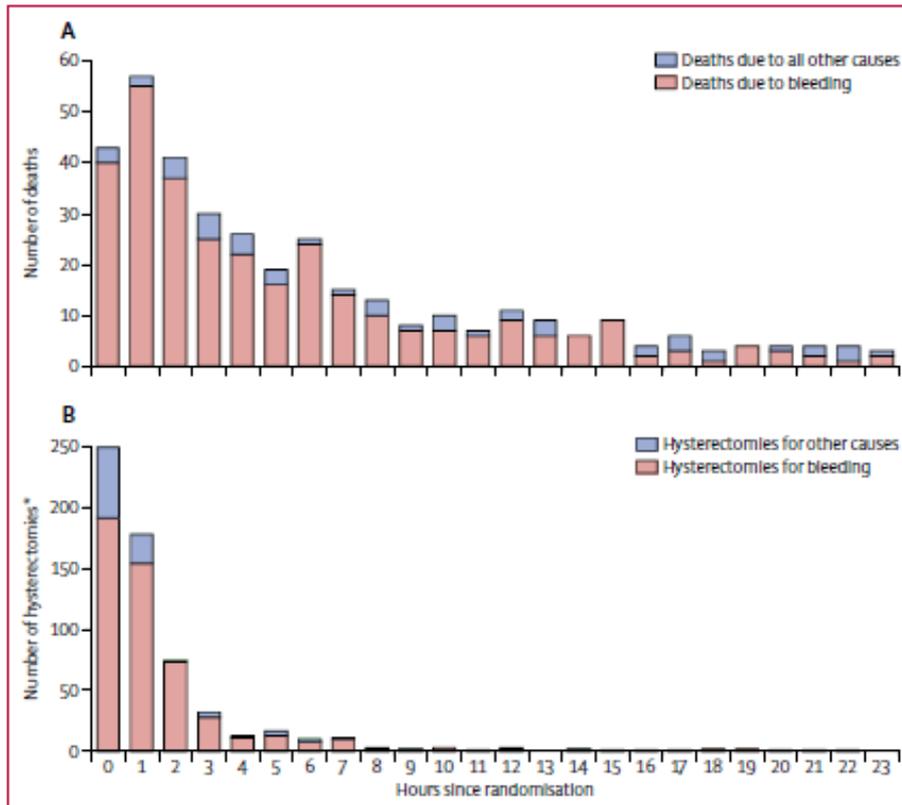
	Tranexamic acid group (n=10 036)	Placebo group (n=9985)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Bleeding	155 (1.5%)	191 (1.9%)	0.81 (0.65-1.00)	0.045
Pulmonary embolism	10 (0.1%)	11 (0.1%)	0.90 (0.38-2.13)	0.82
Organ failure	25 (0.3%)	18 (0.2%)	1.38 (0.75-2.53)	0.29
Sepsis	15 (0.2%)	8 (0.1%)	1.87 (0.79-4.40)	0.15
Eclampsia	2 (0.02%)	8 (0.1%)	0.25 (0.05-1.17)	0.057
Other	20 (0.2%)	20 (0.2%)	0.99 (0.54-1.85)	0.99
Any cause of death	227 (2.3%)	256 (2.6%)	0.88 (0.74-1.05)	0.16

Data are n (%), unless otherwise indicated. RR=risk ratio.

Table 2: Effect of tranexamic acid on maternal death

- 出血による死亡率  
トランキサム酸 155人(1.5%) vs プラセボ 191人  
(1.9%)  
RR 0.81, 95% CI 0.65-1.0; p=0.045
- PE, 臓器不全, 敗血症, 子癇等で両群で有意差なし
- 全死亡率  
トランキサム酸 227人(2.3%) vs プラセボ 256人  
(2.6%)  
RR 0.88, 95% CI 0.74-1.05; p=0.16

# Cause of death by hours since randomisation and cause of hysterectomy by hours since randomisation



- 709人中608人(86%)が子宮全摘となった。
- 191人(27%)がランダム化から1時間以内で子宮全摘となった。

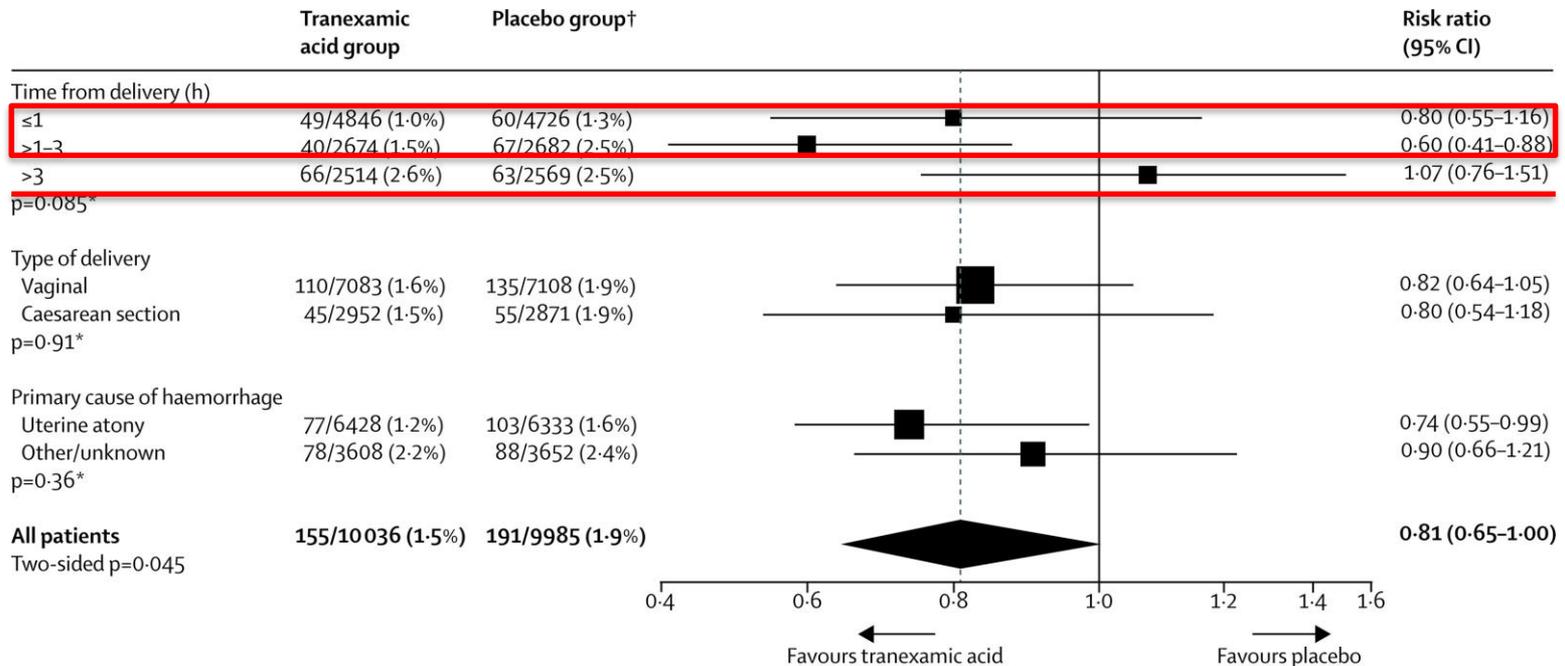
- 子宮全摘率

トラネキサム酸 358人 (3.6%) vs プラセボ 351人 (3.5%), RR 1.02, 95% CI 0.88-1.07; p=0.84

- 出血に対する子宮全摘率

トラネキサム酸 283人 (2.8%) vs プラセボ群 295人 (3.0%), RR 0.95, 95% CI 0.81-1.12; p=0.57

# Death from bleeding by subgroup



3時間以内に

トラネキサム酸投与 89(1.2%) vs プラセボ 127(1.7%) RR 0.69, 95%CI 0.52-0.91; p=0.008

3時間以降に

トラネキサム酸投与 66(2.6%) vs プラセボ 63(2.5%) RR 1.07, 95%CI 0.76-1.51; p=0.70

# Primary endpoint

	Tranexamic acid group	Placebo group	Risk ratio (95% CI)
Time from delivery (h)			
≤1	253/4844 (5.2%)	229/4726 (4.9%)	1.08 (0.91-1.28)
>1-≤3	122/2672 (4.6%)	154/2682 (5.7%)	0.80 (0.63-1.00)
>3	159/2514 (6.3%)	161/2569 (6.3%)	1.01 (0.82-1.25)
p=0.11*			
Type of delivery			
Vaginal	255/7080 (3.6%)	288/7108 (4.1%)	0.89 (0.75-1.05)
Caesarean section	279/2951 (9.5%)	257/2873 (9.0%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
Primary cause of haemorrhage			
Uterine atony	249/6426 (3.9%)	274/6333 (4.3%)	0.90 (0.76-1.06)
Other or unknown	285/3606 (7.9%)	272/3652 (7.5%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
All patients	534/10 032 (5.3%)	546/9985 (5.5%)	0.97 (0.87-1.09)
Two-sided p=0.65			

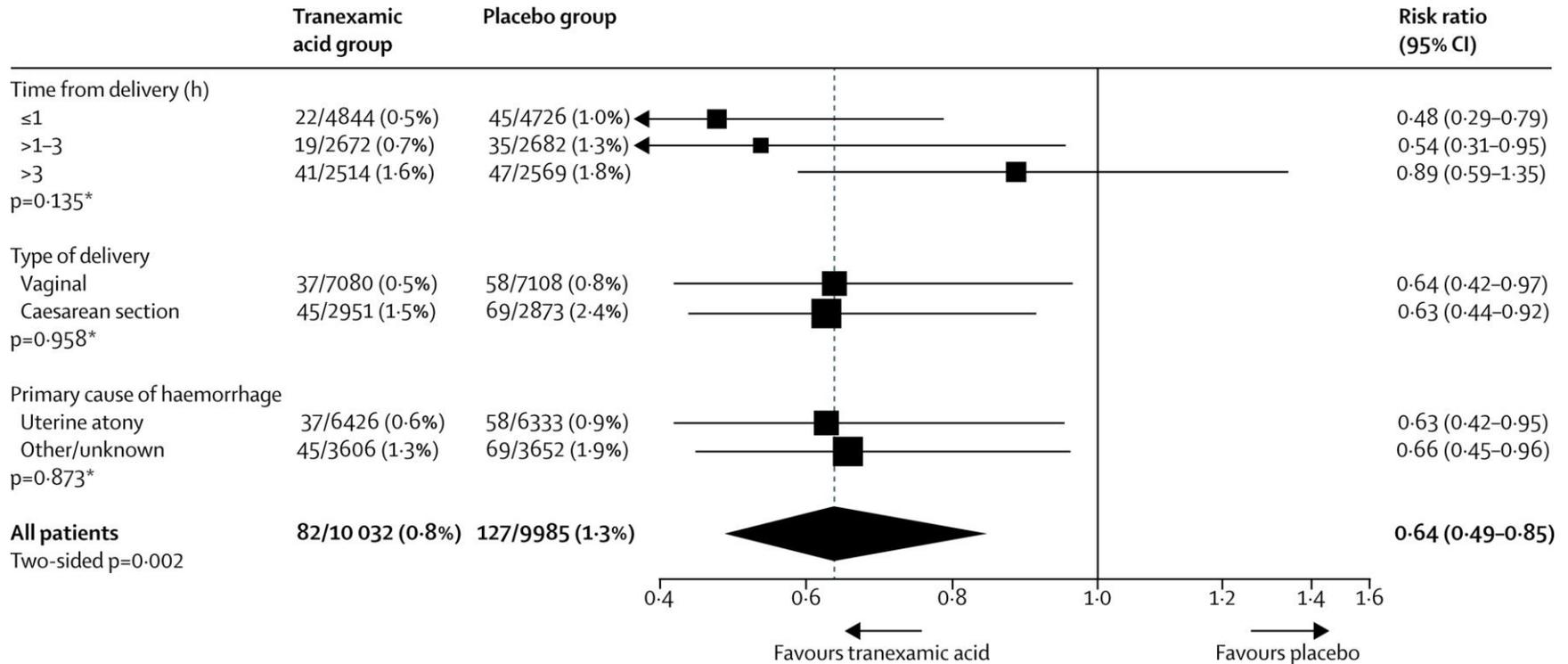
Data are n (%) unless otherwise indicated. \* p value from likelihood ratio test.

Table 3: Effect of tranexamic acid on composite primary endpoint (death or hysterectomy) by subgroup

- 全死亡率または子宮全摘率

トラネキサム酸 534人(5.3%) vs プラセボ 546人(5.6%), RR 0.97, 95%CI 0.87-1.09; p=0.65

# Subgroupでの出血による開腹率



トラネキサム酸 82人(0.8%) vs プラセボ 127人(1.3%)  
 RR 0.64, 95% CI 0.49-0.85; p=0.002

# 合併症率

	Tranexamic acid group	Placebo group	RR (95% CI)	p value
<b>Thromboembolic events*</b>	10033	9985	--	
Any event	30 (0.3%)	34 (0.3%)	0.88 (0.54-1.43)	0.603
<b>Venous events</b>	20 (0.2%)	25 (0.3%)	0.80 (0.44-1.43)	0.446
Deep vein thrombosis	3 (0.03%)	7 (0.07%)	0.43 (0.11-1.65)	0.203
Pulmonary embolism	17 (0.2%)	20 (0.2%)	0.85 (0.44-1.61)	0.611
<b>Arterial events</b>	10 (0.1%)	9 (0.09%)	1.11 (0.45-2.72)	0.827
Myocardial infarction	2 (0.02%)	3 (0.03%)	0.66 (0.11-3.97)	0.651
Stroke	8 (0.08%)	6 (0.06%)	1.33 (0.46-3.82)	0.599
<b>Complications*</b>	10033	9985	--	--
Renal failure	129 (1.3%)	118 (1.2%)	1.09 (0.85-1.39)	0.505
Cardiac failure	110 (1.1%)	115 (1.2%)	0.95 (0.73-1.23)	0.710
Respiratory failure	108 (1.1%)	124 (1.2%)	0.87 (0.67-1.12)	0.274
Hepatic failure	29 (0.3%)	30 (0.3%)	0.96 (0.58-1.60)	0.882
Sepsis	180 (1.8%)	185 (1.9%)	0.97 (0.79-1.19)	0.756
Seizure	33 (0.3%)	43 (0.4%)	0.76 (0.49-1.20)	0.242
<b>Use of uterotonics</b>	10034	9984	--	--
Received at least one type	9996 (99.6%)	9930 (99.5%)	1.00 (1.00-1.00)	0.090
Oxytocin	9940 (99.1%)	9865 (98.8%)	1.00 (1.00-1.01)	0.079
Ergometrine	4326 (43.1%)	4314 (43.2%)	1.00 (0.97-1.03)	0.891
Misoprostol	6707 (66.8%)	6717 (67.3%)	0.99 (0.97-1.01)	0.513
Prostaglandin	689 (6.9%)	722 (7.2%)	0.95 (0.86-1.05)	0.313
<b>ED-5Q+</b>	9805	9728	--	--
Mobility	30 (0.3%)	31 (0.3%)	0.96 (0.58-1.58)	0.874
Self-care	39 (0.4%)	31 (0.3%)	1.25 (0.78-2.00)	0.355
Usual activities	38 (0.4%)	44 (0.5%)	0.86 (0.56-1.32)	0.484
Pain/discomfort	13 (0.1%)	18 (0.2%)	0.72 (0.35-1.46)	0.357
Anxiety/depression	30 (0.3%)	29 (0.3%)	1.03 (0.62-1.71)	0.920

Data are n (%), unless otherwise indicated. \*Fatal or non-fatal. RR-relative risk.

**Table 5: Effect of tranexamic acid on thromboembolic events, complications, use of uterotonics, and quality of life**

- 血栓塞栓症
- 臓器不全
- 敗血症
- 子癇
- 子宮収縮剤使用
- QOL

上記のいずれも有意差なし

# 結果のまとめ

- 全死亡率と子宮全摘率のプライマリーエンドポイントについては両群間で差はなかった
- 出血死の割合 ↓
- 開腹率 ↓
- 死亡率はトラネキサム酸を3時間以内 < 3時間以上で、3時間以内で死亡率は約1/3減少
- 有害事象についてはトラネキサム酸群とプラセボ群で差はなかった

# Discussion

# Main findings

- トラネキサム酸は産後出血を伴う女性患者における全死亡率は改善しないが、出血死のリスクを、有害事象の増加なく低下させた
- 出産直後にトラネキサム酸を投与すると出血による死亡が約1/3に減少する

# Limitation

- 出血死で有意差が出て、全死亡率で有意差が出なかったのは、 $\frac{1}{4}$ 以上の死因が出血関連でなく、出血以外の因子が多かったことが考えられる
- 敗血症がまれな地域：トラネキサム酸で全死亡率が改善
- 敗血症がcommonな地域：トラネキサム酸で全死亡率が改善しなかった
- 死因による地域間格差で全死亡率で有意差が出なかったことが考えられる
- 全死亡率で有意差がなく、有意差が出るだけのさらなるサンプルサイズが望ましい

# Limitation

- 子宮全摘は
  - 先進国：出血を抑えるための最終手段
  - 途上国：早期の段階で子宮全摘が行われているため子宮摘出率が上がっている
- 先進国と途上国の差で、子宮全摘率に関しては有意差が出づらかったと考えられる

# 筆者らの考え

- 本研究はフォローアップ率も高く、バイアスは少ない
- CRASH-2の結果同様、早期の治療が奏功する
- トラネキサム酸は外傷や手術では副作用も少なく、安全に使用できる
- WOMAN trialではトラネキサム酸はIVで行っている。
- 低所得や中所得の国では、産後出血死の多くが、家等のI Vが行えない環境で起きている
- トラネキサム酸のbioavailabilityが評価される必要がある

# 私見

- 副作用も少ないため、産後出血での早期のトランエキサム酸の使用は出血死を減らすため推奨される