

Journal Club

緊急大量出血における トラネキサム酸投与のタイミング

2018/02/14

聖マリアンナ医科大学

救急医学講座

加納 誠也

本日の文献

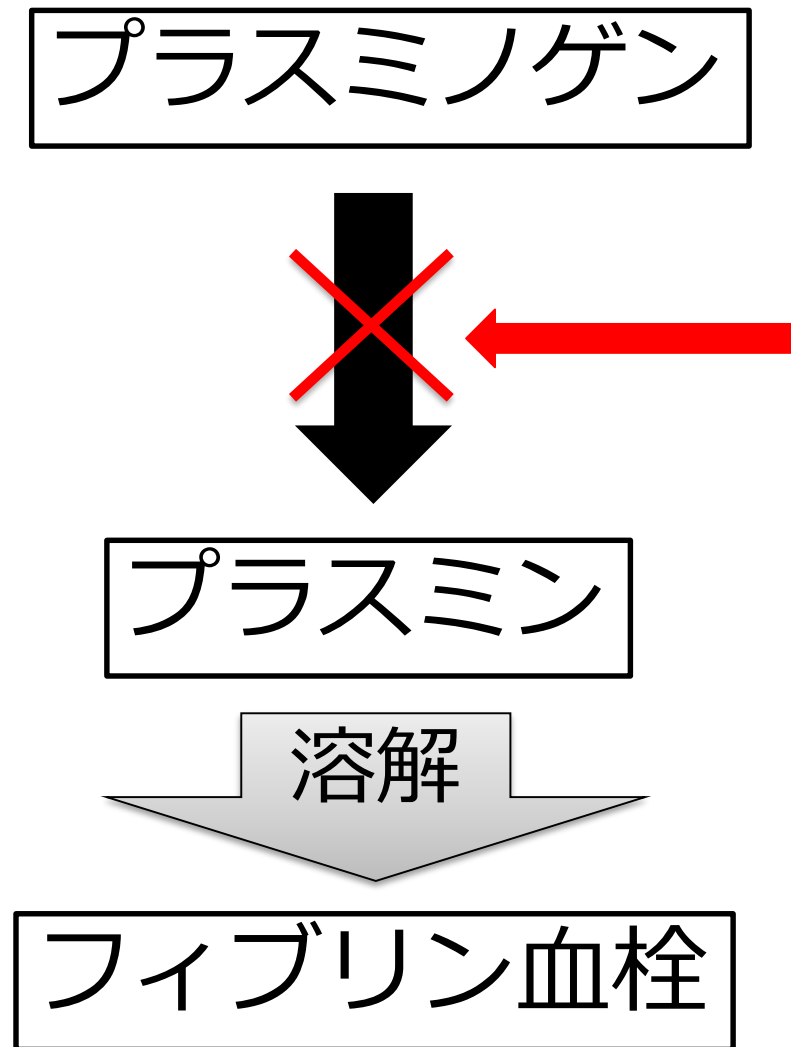
Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients

*Angèle Gayet-Ageron, David Prieto-Merino, Katharine Ker, Haleema Shakur, François-Xavier Ageron, Ian Roberts, for the Antifibrinolytic Trials Collaboration**

Lancet 2018; 391: 125-32

背景

抗線溶薬による出血抑制の機序



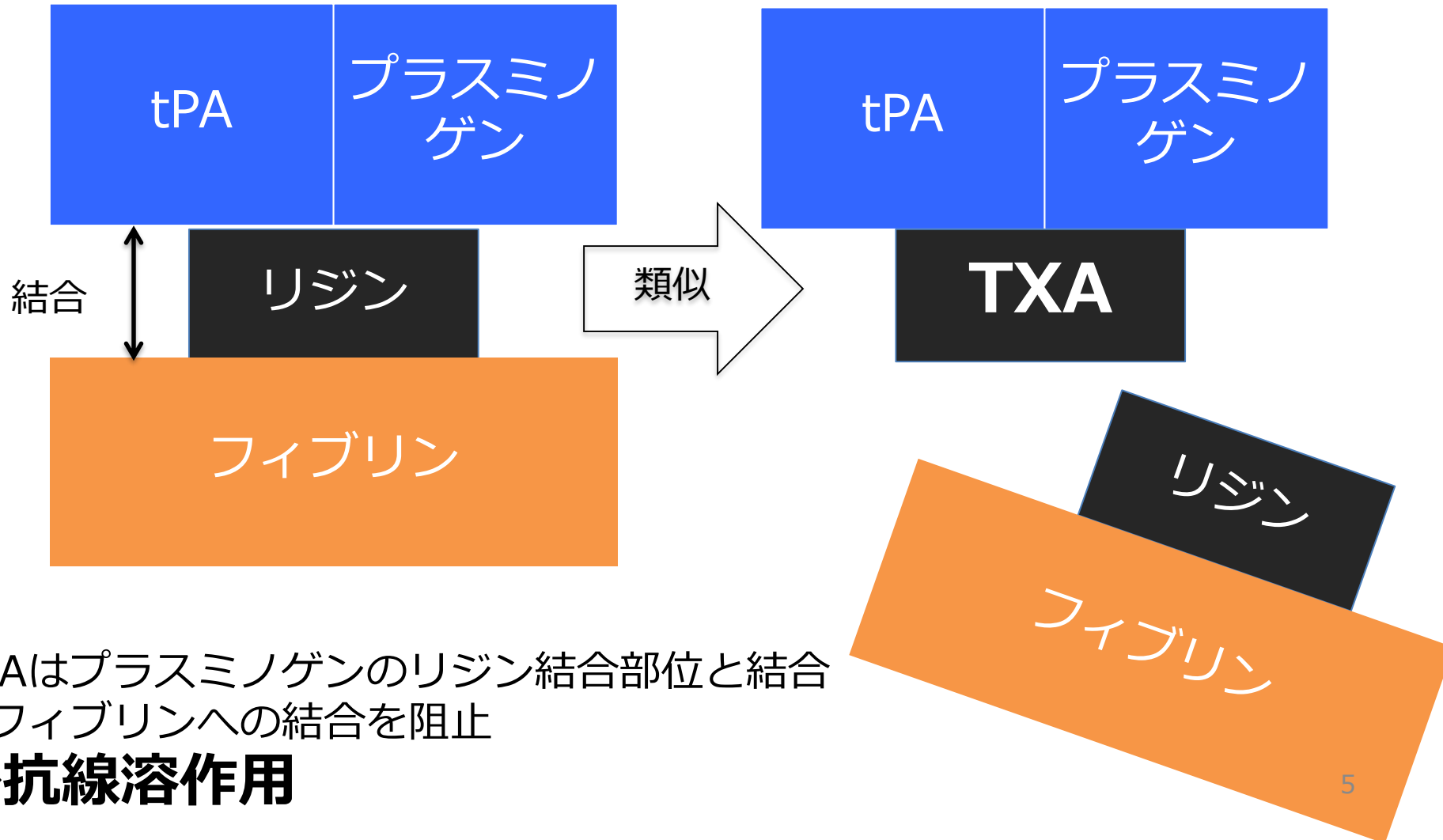
抗線溶薬

トラネキサム酸(TXA)

ε-アミノカプロン酸

アプロチニン

TXAによる出血抑制の機序



TXA 岡本彰祐 岡本歌子ら により1965年に開発

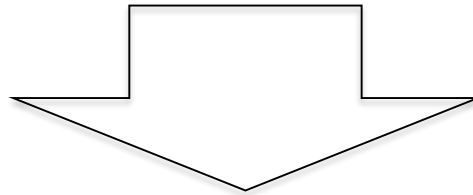


Wikipediaより

TXAの抗炎症作用??

- プラスミンは炎症作用を持つとされる
 - TXAによる重症出血の病態改善は**抗炎症作用**によるものも含まれることが示唆された。

MATTERS Study: Arch Surg 2012, 147:113? 119.
J Trauma Acute Care Surg 2013, 74:1575? 1586.



この仮説が正しければ…
発症後、時間が経過した後もTXAの効果が
発揮されるはず

TXAの薬物動態

- 血中半減期は**1~1.5h**。
 - **3~4h以内**に体外に排泄される。
 - **腎代謝**であり腎機能障害時は血中半減期が長くなることに注意。
- 中外医学社：臨床に直結する血栓止血学
- 線溶阻害効果を得るには10 μ g/ml以上の血中濃度が必要とされる(1g静注 $\Rightarrow$ 血漿濃度 $\geq$ 10 μ g/ml)。

Anesth Analg 2001; 92: 1131-1136

Drugs 2012; 72 (5): 585-617

TXAの副作用

【痙攣】

- 痙攣リスクとTXAには用量依存性が認められる
($>100\text{mg/kg}$ 救急領域ではあまり使わない量…)
- 高齢者、腎機能障害患者では減量が必要かもしれない

Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011;39:e114-121
Ann. Thorac. Surg. 2012;93:148-154
Can. J. Anesth. 2012;59:6-13

【血栓塞栓症】

- 現時点で血栓塞栓症を増やすというエビデンスはない。

抗線溶薬のエビデンス

【外科手術】

Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis

TXAの外科的出血への効果を検討したmeta-analysis BMJ 2012;344:e3054

P	あらゆる外科的出血10488例(129trials)
I	TXA群
C	コントロール群
O	総輸血量、塞栓性合併症、死亡率

- TXAは輸血を1/3に減らした($P<0.001$)
- 死亡率は低い傾向にあるが有意差なし($P=0.04$)
- 塞栓性合併症への影響は不明(バイアス多い)

Type of surgery	No of events (tranexamic acid/control)	Pooled risk ratio (95% CI)	P value*	Heterogeneity	
Cardiac	622/835	0.65 (0.60 to 0.70)	<0.001	60	<0.001
Orthopaedic	298/462	0.55 (0.49 to 0.61)	<0.001	83	<0.001
Hepatic	29/54	0.52 (0.39 to 0.68)	<0.001	93	<0.001
Urological	40/60	0.66 (0.48 to 0.91)	0.01	2	0.31
Vascular	11/19	0.58 (0.34 to 0.99)	0.05	—	—
Gynaecological	17/50	0.86 (0.48 to 1.54)	0.61	65	0.06
Cranial and orthognathic	52/76	0.63 (0.45 to 0.86)	0.004	46	0.12

- 心臓外科、整形外科、肝臓外科、泌尿器科、口腔外科手術で輸血を減らす傾向
- ただし、**緊急手術を対象とした研究は少ない**
(3/127 trials)

抗線溶薬のエビデンス

【外傷：CRASH-2】

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

Lancet 2010; 376: 23-32

重症外傷性出血を伴う成人を対象とした多施設

RCT
P

発症後8h以内の重症外傷性出血20211例

I

TXA群(1g急速投与、その後1g/8hで静注)

C

プラセボ群

O

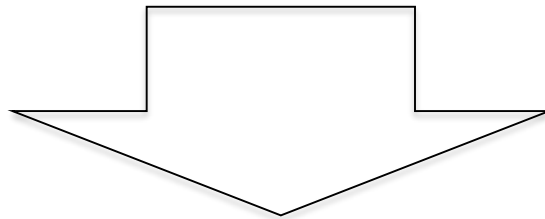
4週間以内の院内死亡率

- TXAは**全死亡率**($p=0.0035$)、**出血死**($p=0.0077$)
ともに減少させた。

The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial

Lancet 2011;26;377(9771):1096-101

CRASH-2の死亡群のサブグループ解析



受傷後3h以内のTXA投与で死亡率低下

受傷後3h以降のTXA投与で死亡率増加

(RR:1.0 99%CI:0.86-1.17)

これらを受けて…

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition



Critical Care (2016) 20:100

外傷性出血患者にTXA1gを急速投与,
その後1g/8hで持続投与を推奨
(グレード 1 A)

受傷後3h以内に投与開始することを推奨
(グレード1B)

抗線溶薬のエビデンス

【産後出血:WOMAN】

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

Lancet 2017; 389: 2105-16.

経膣、帝王切開後の産後出血を対象とした多施設RCT

P	産後出血(経膣で500ml、帝王切開で1000ml)20211例
I	TXA群(1g投与。30分以上の出血持続または24時間以内の再出血があれば再投与)
C	プラセボ群
O	42日以内の死亡、子宮摘出

- 院内死亡率はTXA群で低い($P=0.045$)
- 全死亡率、有害事象は有意差なし

抗線溶薬のエビデンス 【心臓血管外科:ATACAS】

Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery

N Engl J Med 2017; 376: 136-48

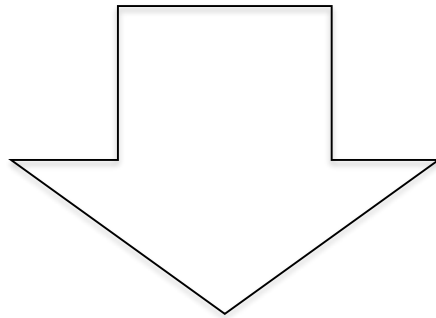
冠動脈手術患者に対するTXAの2×2要因デザイン試験

P	周術期合併症リスクのある冠動脈手術患者4462例
I	TXA群(麻酔導入30分後に100mg/kg)
C	プラセボ群
O	術後30日以内の死亡、血栓性合併症

- 術後30日死亡は減らさなかった($P=0.22$)
- 総輸血量、出血リスクはTXAで有意に低い($P<0.001, P=0.001$)
- TXAは術後痙攣のリスクと関連していた($P=0.002$)

Clinical Question

TXAは大量出血にある程度効果がありそう



どのタイミングで投与すべきか
投与の遅れで効果が薄れるのか

そこで本日の文献

Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients

*Angèle Gayet-Ageron, David Prieto-Merino, Katharine Ker, Haleema Shakur, François-Xavier Ageron, Ian Roberts, for the Antifibrinolytic Trials Collaboration**

Lancet 2018; 391: 125-32

P	2つのRCT(CRASH-2,WOMAN trial)に登録された重症出血患者40138例
E	発症(受傷)～TXA投与までの時間
C	なし
O	出血による死亡、血管閉塞性合併症

Methods

【対象】

- 1946/1/1~2017/4/7に行われた重症出血に対する抗線溶薬の効果を評価したRCT(N>1000)のmeta-analysis

【文献検索】

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, PubMed, ClinicalTrial.govより抄録をスクリーニングし選択基準を適用

【データ解析】

- すべてintention-to-treatにて解析
- 連続変数は平均値、SD、中央値で報告
- 発症～治療、発症～死亡までの時間をプロット
- 未治療の産後出血死の時間経過をプロットすることにより出血死の経過を評価

【データ解析（つづき）】

- 抗線溶薬の効果についてはロジスティック回帰分析を使用、odds ratios(OR)と95%CIで表した
- 生存率に対する抗線溶薬の効果をORで表した
- p値にて各試験の異質性を評価
- 外傷患者においては受傷時間が不明であることが多く測定誤差が生じる
 - 感度分析を行うことにより治療時間の誤分類を調べた

Primary Outcome

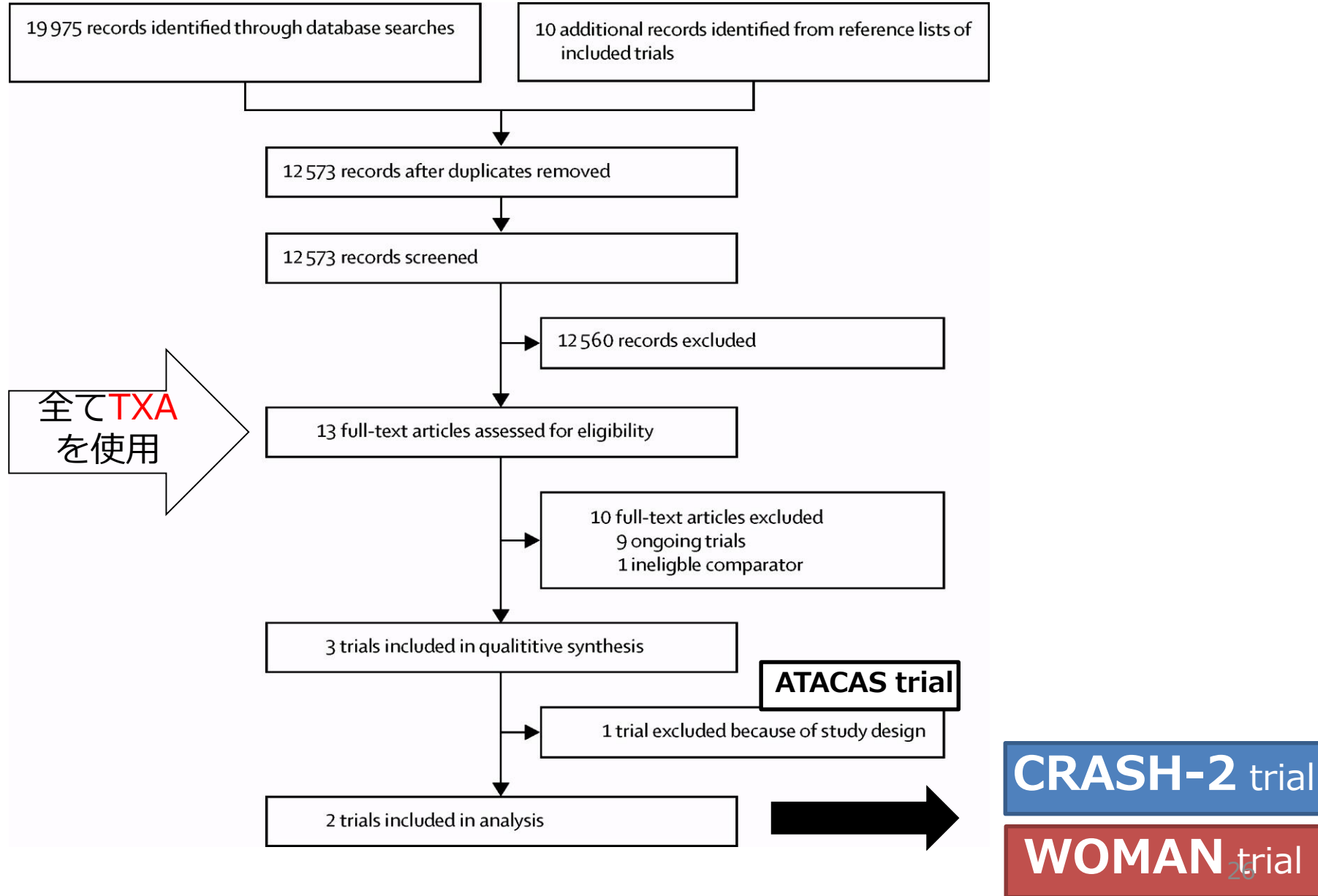
出血による死亡の回避⇒抗線溶作用
(≠出血後合併症による死亡⇒抗炎症作用を含む)

Secondary Outcome

血管閉塞性病変の発生率
(心筋梗塞、脳梗塞、PE、DVT)

Results

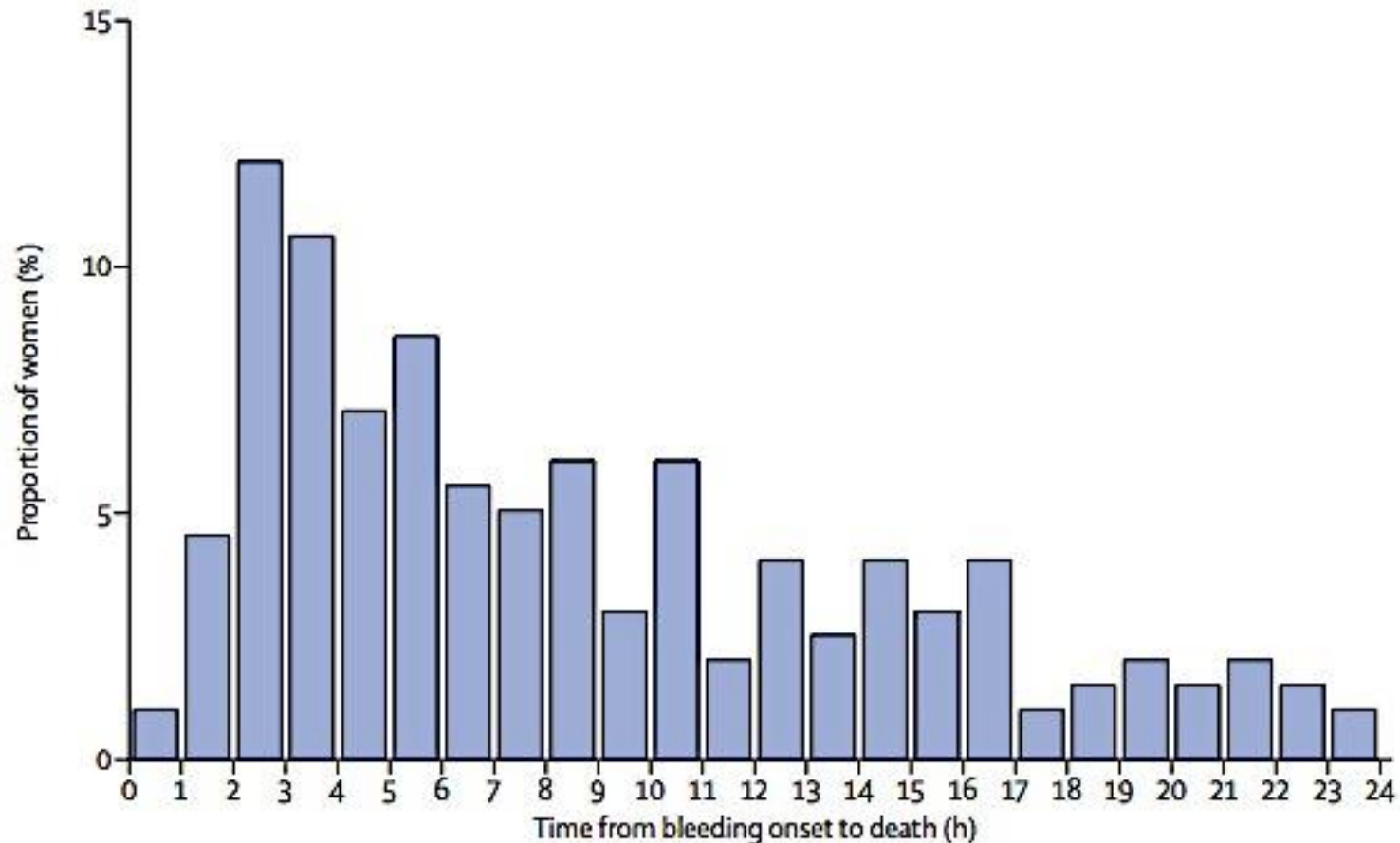
Study selection



Baseline characteristics

	CRASH-2 trial	WOMAN trial	Total
Number of patients randomised	20 127	20 011	40 138
Time to treatment (h)			
≤1	7452 (37.0%)	9572 (48.1%)	17 024 (42.5%)
1-3	6033 (30.0%)	5356 (26.9%)	11 389 (28.5%)
>3	6634 (33.0%)	4974 (25.0%)	11 608 (29.0%)
Missing or excluded data	8 (0.0%)	109 (0.5%)	117 (0.3%)
Mean (SD)	2.8 (2.1)	2.5 (3.4)	2.7 (2.9)
Median (IQR)	2.0 (1.0-4.0)	1.1 (0.5-3.0)	1.8 (0.8-4.0)
Age (years)			
≤25	6655 (33.1%)	6541 (32.7%)	13 196 (32.9%)
25-30	3417 (17.0%)	6707 (33.5%)	10 124 (25.2%)
30-35	2413 (12.0%)	4357 (21.8%)	6 770 (16.9%)
>35	7640 (38.0%)	2399 (12.0%)	10 039 (25.0%)
Missing data	2 (0.0%)	7 (0.0%)	9 (0.0%)
Mean (SD)	34.6 (14.3)	28.5 (5.7)	31.5 (11.3)
Median (IQR)	30 (24-43)	28 (24-32)	29 (24-35)
Systolic blood pressure (mm Hg)			
≤75	3161 (15.7%)	1666 (8.3%)	4827 (12.0%)
75-90	6885 (34.3%)	5787 (28.9%)	12 672 (31.6%)
>90	10 052 (50.0%)	12 553 (62.8%)	22 605 (56.4%)
Missing data	29 (0.1%)	5 (0.0%)	34 (0.1%)
Mean (SD)	97.0 (27.9)	100.8 (22.7)	98.9 (25.5)
Median (IQR)	91 (80-110)	100 (90-110)	100 (87-110)

発症～出血死までの時間(WOMAN trial)



治療を受けなかった場合、出血死までの時間は**2-3h**がピーク

	CRASH-2 trial		WOMAN trial		Total	
	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	Tranexamic acid (n=10 034)	Placebo (n=9977)	Tranexamic acid (n=20 094)	Placebo (n=20 044)
Any cause of death	1463 (14.5%)	1613 (16.0%)	227 (2.3%)	255 (2.6%)	1690 (8.4%)	1868 (9.3%)
Death due to bleeding	489 (4.9%)	574 (5.7%)	155 (1.5%)	190 (1.9%)	644 (3.2%)	764 (3.8%)
Non-bleeding death	974 (9.7%)	1039 (10.3%)	72 (0.7%)	65 (0.7%)	1046 (5.2%)	1104 (5.5%)

全死亡(3558人)のうち40%(1408人)が出血に起因
そのうち60%(884人)が**12h以内**の死亡

TXAは**出血による死亡を有意に低下**
(OR:1.20 95%CI:1.08-1.34 p=0.001)

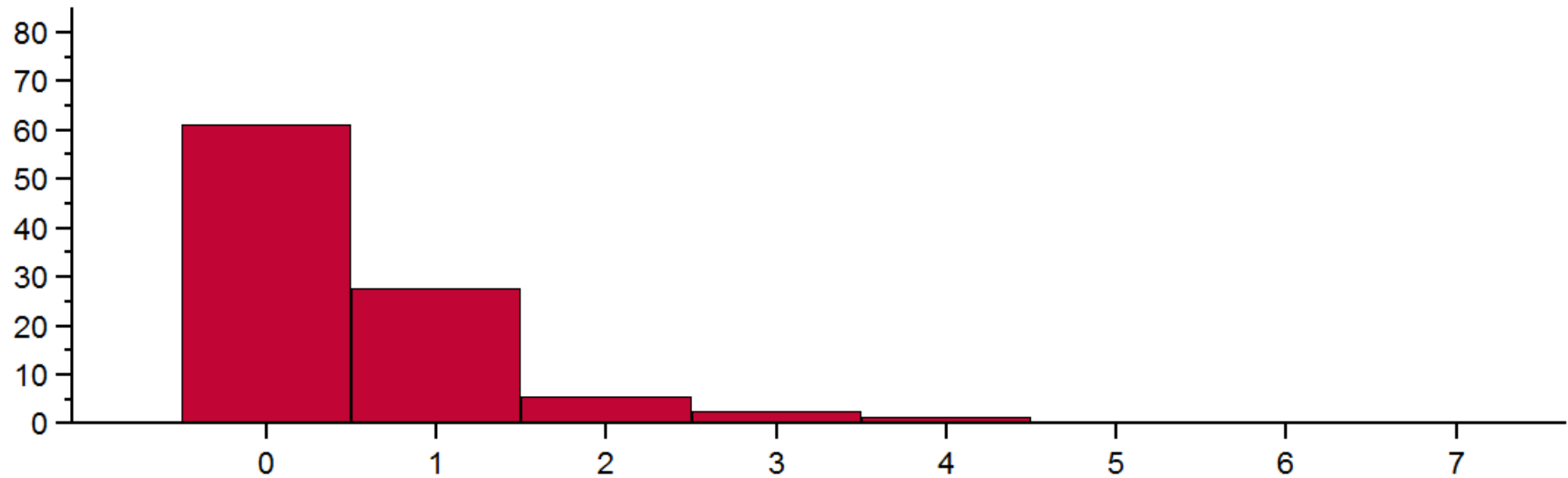
Deaths and vascular occlusive events by treatment allocation

	CRASH-2 trial		WOMAN trial		Total	
	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	Tranexamic acid (n=10 034)	Placebo (n=9977)	Tranexamic acid (n=20 094)	Placebo (n=20 044)
Vascular occlusive events	168 (1.7%)	201 (2.0%)	31 (0.3%)	34 (0.3%)	199 (1.0%)	235 (1.2%)
Vascular death	33 (0.3%)	48 (0.5%)	10 (0.1%)	11 (0.1%)	43 (0.2%)	59 (0.3%)
Myocardial infarction*	35 (0.4%)	55 (0.5%)	2 (0.0%)	3 (0.0%)	37 (0.2%)	58 (0.3%)
Stroke*	57 (0.6%)	66 (0.7%)	8 (0.1%)	6 (0.1%)	65 (0.3%)	72 (0.4%)
Pulmonary embolism*	72 (0.7%)	71 (0.7%)	17 (0.2%)	20 (0.2%)	89 (0.4%)	91 (0.5%)
Deep vein thrombosis*	40 (0.4%)	41 (0.4%)	3 (0.0%)	7 (0.1%)	43 (0.2%)	48 (0.2%)

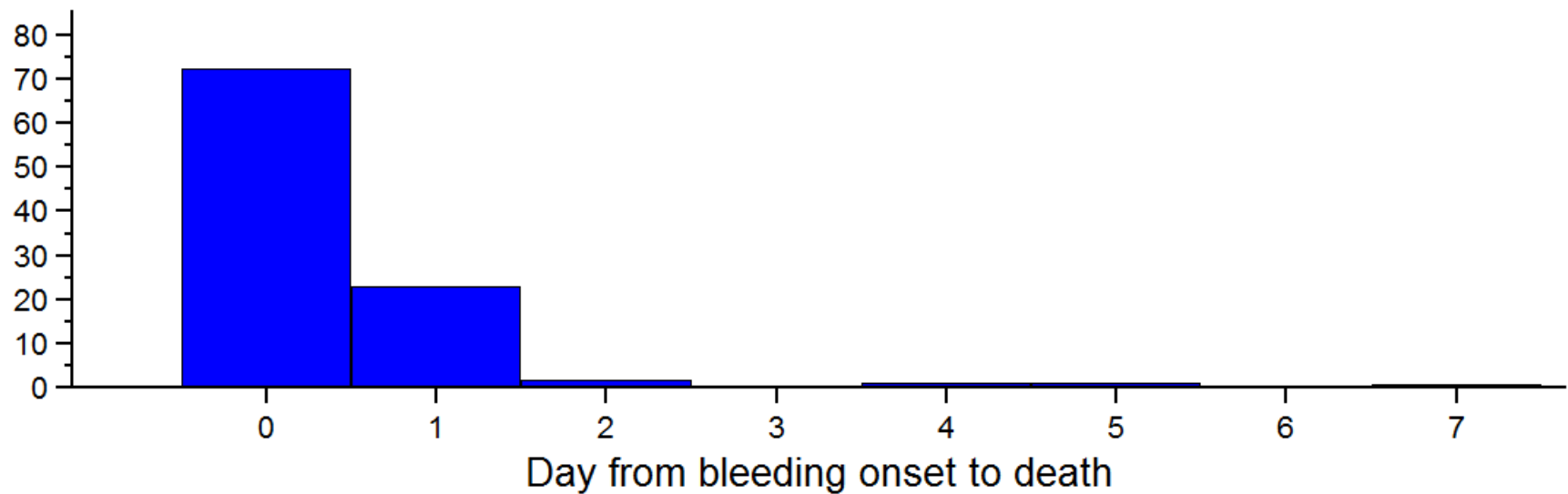
TXAによる
血管閉塞イベントの増加は認めなかった
(OR 0.73, 95%CI 0.49–1.09 p=0.1204)

死亡例 出血イベントからの時間

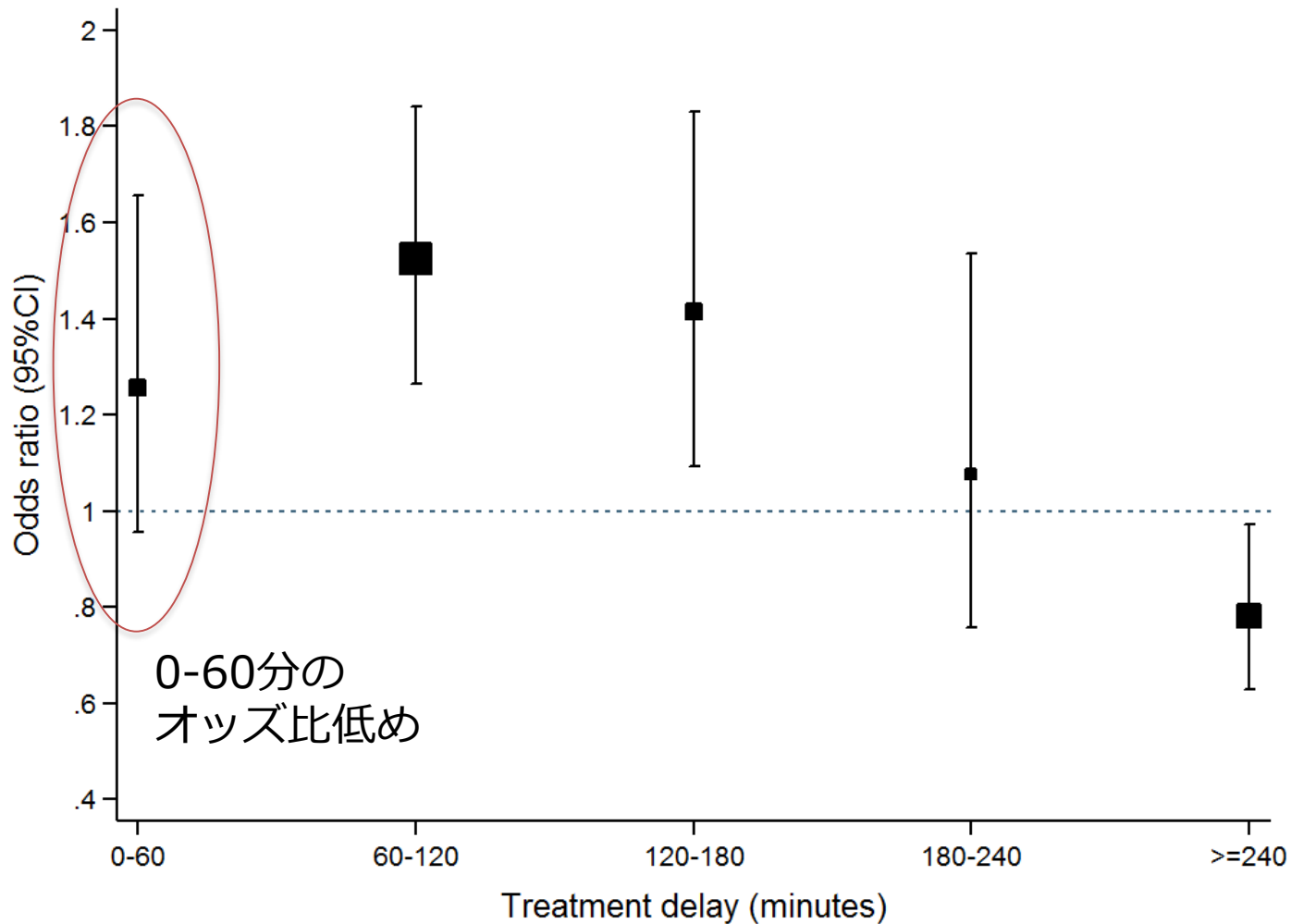
CRASH-2 trial



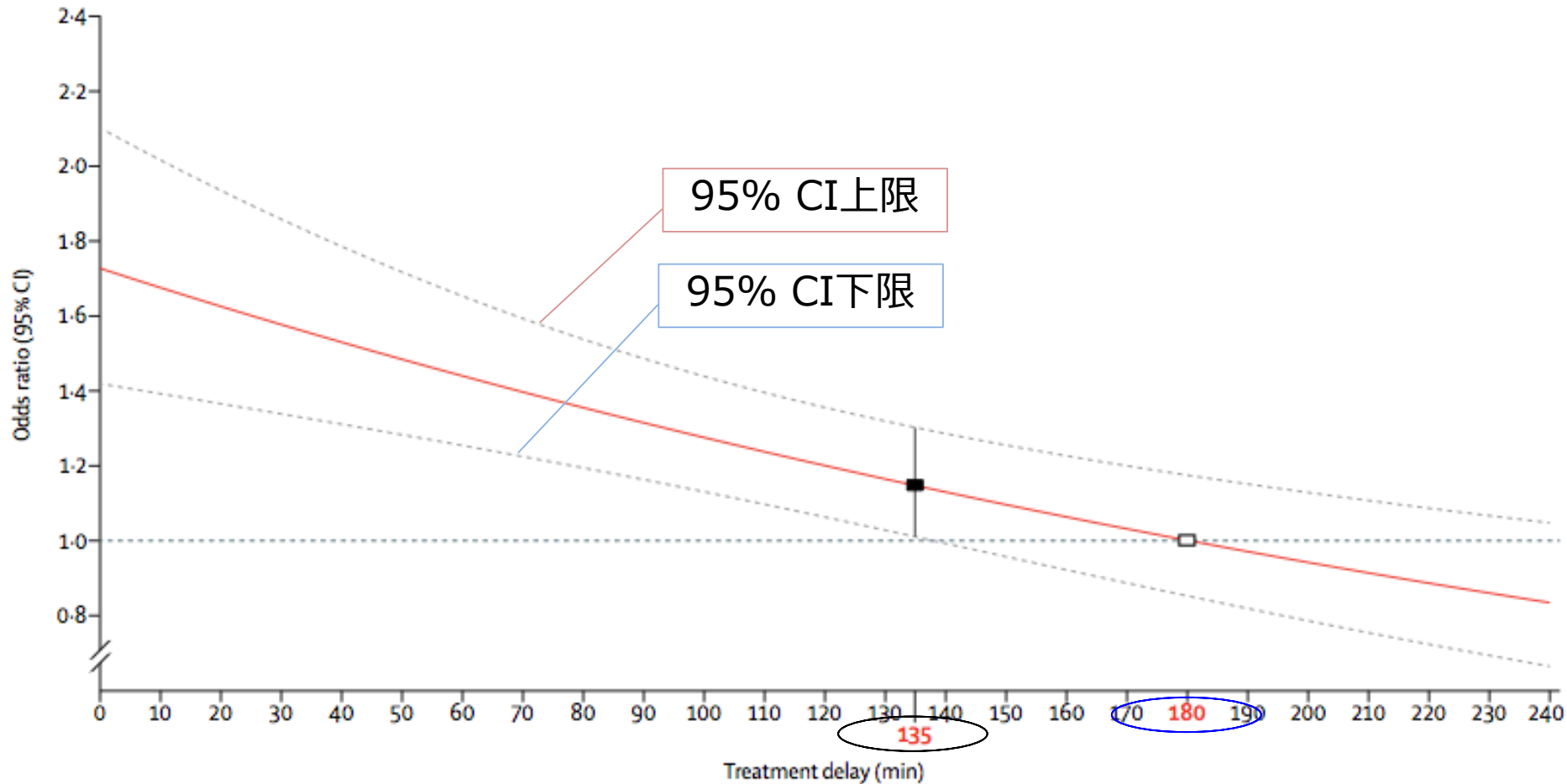
WOMAN trial



60分おきに区切ったTXAの効果

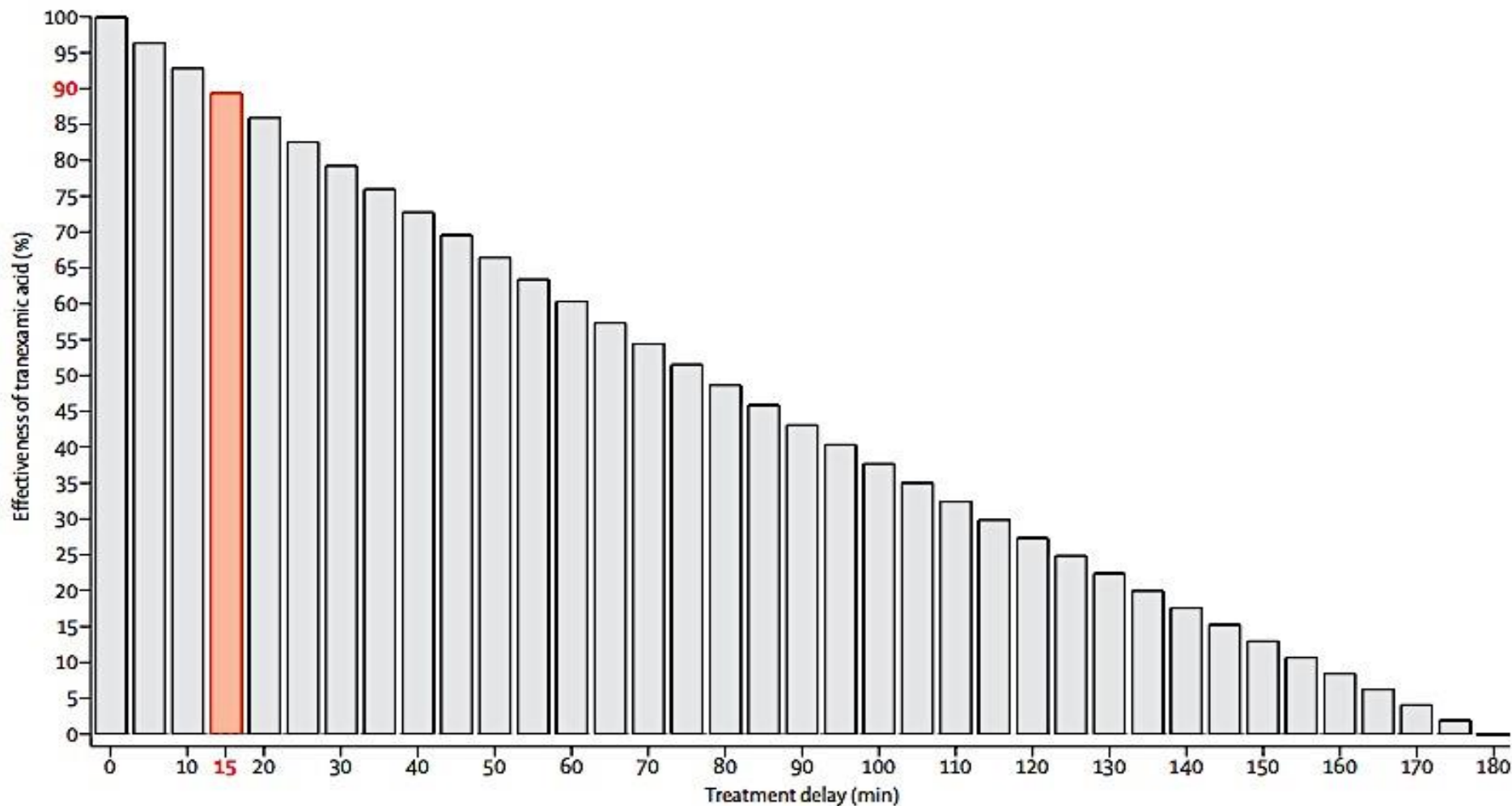


TXA投与までの時間(min)と出血による死亡のodds比



- 即時投与で有意に低下(OR=1.72, 95%CI 1.42-2.10)
- 発症～投与開始まで**135min**以降は有意差なし
- 発症～投与開始まで**180min**以降は治療効果なし

TXA投与までの時間増加に伴う有効性の低下



TXAの有効率(発症後即時投与のodds比を100%とした場合)は
発症～投与まで**15minで10%低下**、180minで効果なし³⁴

Discussion

Principal Findings

- ほとんどの失血死は出血の当日に、大量出血から数時間以内に起きていた
- 出血後早期に投与するTXAは有効である
 - しかし投与が遅れると効果が減少する
 - 15分遅れると効果が10%減少
- 出血より3時間以上経過してからの投与は効果なし
- 血栓症の発症頻度は増加なし

本研究の長所

- 選択バイアスを軽減するために、1000症例以下の試験を除外した
- 両研究において発症～出血死の時間分布は同等である。出血性病変に対するTXAの一般的な効果を検討することができた
- TXA投与までの時間という連続変数に対し、多項ロジスティック回帰分析を使用した

本研究の短所

- 産後出血と比較し、外傷性出血はonset時間が不明確であることが多い。この不確実性に対し妥当な誤差の範囲で感度分析を施行した
- 発症から数時間後の死亡は原因が出血であるか、DICによる微小血管閉塞にともなうものかが正確に分類されていない可能性がある

- 出血から60分以内のオッズ比が低かった理由
 - 薬剤ではコントロールできないほどの出血が含まれていた可能性あり
- TXAの作用機序：未知の効果があるかもしれない
 - TXAの抗線溶効果がフィブリンを安定化させ、結果的にフィブリノーゲンの消費量を低下させるかもしれない
 - この効果により凝固障害を予防できる可能性がある
 - さらなる研究が必要である

結果まとめ

- TXAは大量出血に対し有意に生存率を改善させる
- 大量出血に対し**できるだけ早く**投与するべき
- 発症後**180分以内**(特に**135分以内**)でのみ有効
- 予後改善は止血効果によるものであり抗炎症作用による効果は現時点では不明

出血原因、部位など症例にあわせた
TXAのエビデンスがもっと必要では

**現在進行中
のRCT**

【CRASH-3】 頭部外傷に対するTXA

【HALT-IT】 上部消化管出血に対するTXA

【TICH-2】 脳出血に対するTXA(2000例)

【STAAMP】 病院前(航空医療)のTXA

現在進行中のRCT①

CRASH-3

頭部単独外傷を対象とした多施設RCT

P	受傷後3h以内の頭部外傷患者：13000例予定
I	TXA群(1g急速投与、その後1g持続静注)
C	プラセボ群(0.9%生食)
O	受傷後28日以内の院内死亡率

現在進行中のRCT②

HALT-IT

重症消化管出血を対象とした多施設RCT

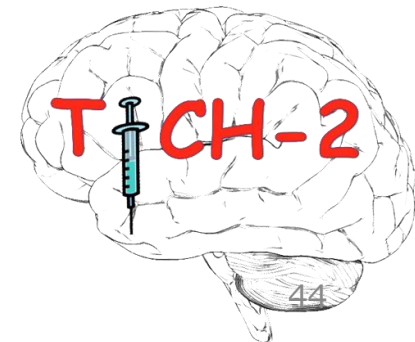
P	ショック、緊急輸血、緊急内視鏡、緊急手術を要する消化管出血患者：12000例予定
I	TXA群(1g急速投与、その後1gを持続静注)
C	プラセボ群(0.9%生食)
O	入院後28日以内の院内死亡率

現在進行中のRCT③

TICH-2

内因性脳出血を対象とした多施設RCT

P	発症後8h以内の内因性急性脳出血患者 ： 2000例予定
I	TXA群(1g急速投与、その後1g/8h持続静注)
C	プラセボ群
O	入院後90日の死亡または重度障害



現在進行中のRCT④

STAAMP

病院前のTXA投与の有用性を検討したRCT

P	レベル1外傷センターに搬送される重症出血患者
I	病院前(航空医療)のTXA投与群
C	病院内のTXA群
O	30日後死亡率

結語

- 出血に対するTXAはできるだけ早く投与するほうが確実にメリットが大きい
- 今後、救急領域においてさらに症例に個別化したTXAの研究が複数予定されている
- 一方、救急領域においてTXAの有害事象や腎機能調節量はエビデンスに乏しい。更なる研究が必要である

私見、疑問など

腎機能障害時も同量でよいのか

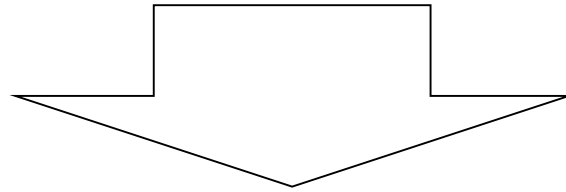
- 術前腎機能障害症例のバイパス術時TXA投与は早期痙攣のリスクとされる。(OR 3.2 $p < 0.0001$)

Ann. Thorac. Surg. 2012;93:148-154

- 救急領域におけるTXAの腎機能調節量を検討した研究は検索し得なかった
- 今後さらなる研究が必要

外傷症例において遅発性出血(遅発性腸管損傷、仮性動脈瘤など)に対しTXA投与は可能か

- WOMAN trialでは持続出血、再出血に対するTXA再投与を認めている



- 外傷遅発性出血症例においても同様にTXA投与が有用かもしれないが、現時点では不明

当院での方針

- 大量出血症例では極力早期にTXA1gの緩徐静注を行い、以後1g/8hrの速度で点滴静注を行う。