

令和 5 年 4 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18367

研究課題名（和文）外傷患者に対するトラネキサム酸の病院前投与の有効性と安全性に関する研究

研究課題名（英文）Efficacy and safety of prehospital administration of tranexamic acid (TXA) for trauma patients

研究代表者

中江 竜太 (Nakae, Ryuta)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：20786975

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：病院前トラネキサム酸投与群は34例、Historical Control群1302例であった。それぞれ34例をマッチさせ、年齢、性別、GCS score、AIS、ISSの標準化平均差は0.1未満となった。主要評価項目の28日後の死亡は、病院前トラネキサム酸投与群は17.7%、Historical Control群は35.3%で有意差は認めなかった（ $p = 0.10$ ）。副次評価項目の3か月後modified Rankin Scale 0-2は、病院前トラネキサム酸投与群は44.1%、Historical Control群は47.1%で有意差は認めなかった（ $p = 0.81$ ）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

凝固線溶マーカーの経時変化では、Fibrinogenは病院前トラネキサム酸投与群の方が受傷1日後から高値で推移しており、急性期を過ぎると凝固が亢進することが示唆され、血栓塞栓性合併症が多くなることの根拠となり得ると考えられた。また、D-dimerは病院前トラネキサム酸投与群の方が受傷1時間後は高値であったにも関わらず、受傷3時間後、6時間後は低値で推移しており、PAI-1は受傷6時間後で低値であり、病院前トラネキサム酸投与により受傷3時間後をピークとする線溶亢進が抑制されると考えられた。凝固線溶マーカーの推移から、病院前におけるトラネキサム酸投与の影響が明らかとなった。研究の継続が必要である。

研究成果の概要（英文）：There were 34 patients in the prehospital tranexamic acid group and 1302 in the historical control group. Each of the 34 patients were matched, and the standardized mean differences in age, sex, GCS score, AIS, and ISS were less than 0.1. The primary endpoint of death at 28 days was 17.7% in the prehospital tranexamic acid group and 35.3% in the historical control group, with no significant difference ($p = 0.10$). The secondary endpoint of modified Rankin Scale 0-2 at 3 months was 44.1% in the prehospital tranexamic acid group and 47.1% in the historical control group, with no significant difference ($p = 0.81$).

研究分野：外傷

キーワード：外傷 凝固障害 トラネキサム酸 病院前救急医療

1. 研究開始当初の背景

本邦では外傷死は死因の第5位を占め、特に若年者においては第1位(不慮の事故)である。WHOの報告においても、世界での外傷死は死因のトップ10に入っており、2000年から2016年まではその順位も上昇している。このような状況下で、今後日本・世界を問わず、外傷診療のブレークスルーが喫緊に求められている。

出血は外傷による48時間以内の死亡原因の約40%を占める。死に至る症例の多くは、主要な出血源の制御を行うことができずに凝固線溶のバランスが破綻して救命できないことが多く、外傷に伴う凝固線溶障害は重要なテーマである。1990年代に「死の三徴候-lethal triad」として低体温、アシドーシス、凝固障害が提唱されたが、ここで言う凝固障害の本体は点滴や輸血による希釈性凝固障害と位置付けられた。2000年代になると、希釈性凝固障害は赤血球濃厚液(PRBC: packed red blood cells)に対して新鮮凍結血漿(FFP: fresh frozen plasma)の投与量が少ない輸血療法に起因することが指摘された。しかし、外傷患者の約1/4~1/3は受傷後早期から希釈によらない凝固線溶障害を合併し、凝固線溶障害合併例は死亡率が高いことも明らかとなった。

凝固線溶障害は凝固亢進と線溶亢進に分けられる。特に、研究代表者の中江が報告したように(Nakae R, et al. *J Neurotrauma* 2016)、外傷患者の98.7%は凝固線溶障害を伴い、特に線溶亢進が強いことが知られており、線溶亢進に伴う出血傾向は大量出血を伴う外傷患者において大きな課題である。そのような患者に対して、早期からFFP輸血や血小板輸血を積極的に投与して凝固因子を補充するMassive Transfusion Protocolにより生存率が改善する報告がされたが、それ以上に病態の本質である過剰線溶亢進を遮断する薬剤である抗線溶薬「トラネキサム酸」が注目されている。

トラネキサム酸はアミノ酸リジンの合成誘導体であり、プラスミノーゲンのリジン結合部を切断することによりプラスミノーゲンの活性化を阻害するものである。本邦では商品名「トランサミン®」として広く普及している薬剤であり、WHO essential drug listにも掲載されており、途上国を含めた全世界で使用できる安価で安全性の高い薬剤である。2010年に多施設無作為比較試験「CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury) trial」が報告され、外傷患者に対するトラネキサム酸投与により線溶亢進が是正され、出血量が低下することにより全死亡や出血による死亡が有意に低下することが示された。また、2011年にCRASH-2 trialのサブ解析が報告され、特に受傷3時間以内のトラネキサム酸投与の効果が大きく、受傷1時間以内では特に効果的であり、逆に受傷3時間以降の投与は出血死のリスクが増大することが示された。本邦においても、2016年に我々の施設を含めた多施設共同後向き観察研究「J-OCTET (Japanese Observational study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma) 研究」が報告され、外傷患者に対する受傷後3時間以内のトラネキサム酸の投与により28日死亡率が有意に低下したことが報告された。

以上から、外傷患者の救命率を上昇させるためには、可能な限り早期のトラネキサム酸投与が望ましいと考えられるが、トラネキサム酸の病院前投与に関する大規模研究は存在せず、本邦においても検討はされておらず、その有効性や安全性は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、外傷患者に対する病院前におけるトラネキサム酸早期投与による治療法を確立するために、以下、(1)および(2)を行うことを目的とする。

(1) ドクターカーやドクターヘリで搬送する外傷患者に対して、病院前(現場や搬送中)においてトラネキサム酸投与を行い、患者の経過・転帰から有効性や安全性を確認する。

(2) 凝固線溶系マーカーの推移から、病院前におけるトラネキサム酸投与の効果を検討し、外傷に伴う凝固線溶障害の病態を解明する。

3. 研究の方法

(1) 選択基準

① 組み入れ基準

1. 年齢18歳以上の患者
2. ドクターカーまたはドクターヘリで当院救命救急センターに搬送される外傷患者
3. 受傷から3時間以内に病院前においてトラネキサム酸の投与が可能である患者

② 除外基準

1. トラネキサム酸に対し過敏症の既往がある患者
2. 凝固線溶マーカーに影響を及ぼすよう疾患(肝疾患、血液疾患、感染症、悪性新生物、妊娠)に罹患している患者

(2) 評価項目

① 主要評価項目: 28日後の死亡

② 副次評価項目: 3か月後 modified Rankin Scale、各種凝固線溶系マーカー検査値

(prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (APTT)、Fibrinogen、D-dimer、thrombin-antithrombin complex (TAT)、 α 2 plasmin inhibitor (α 2-PI)、plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex (PIC)、plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1))

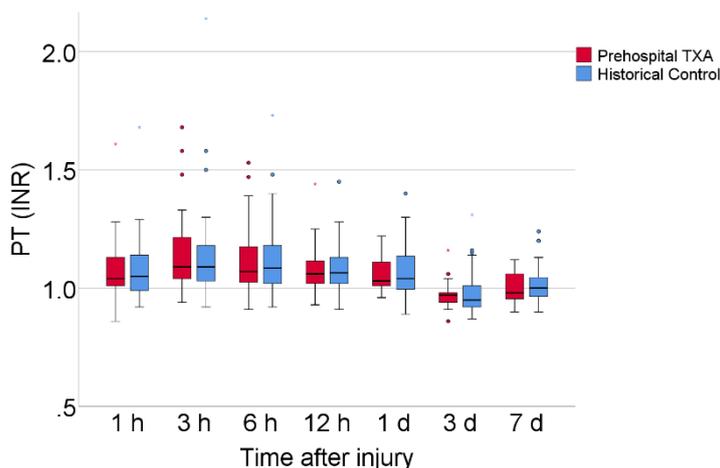
(3) 病院前トラネキサム酸投与群と Historical Control 群で上記を比較した。統計解析には、傾向スコアマッチ法を用いて背景因子を調整した 2 群を抽出して行った。

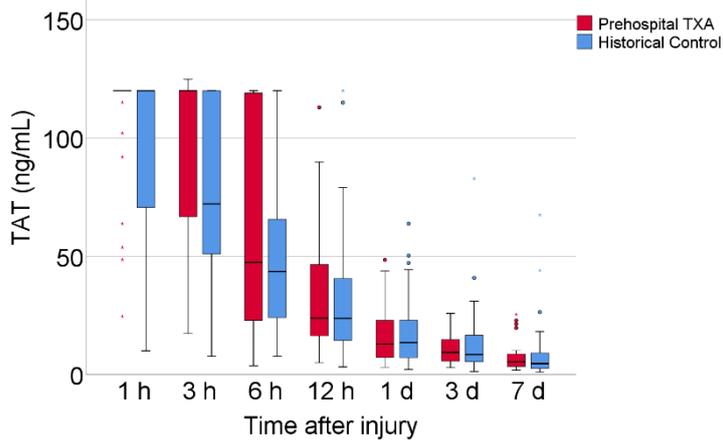
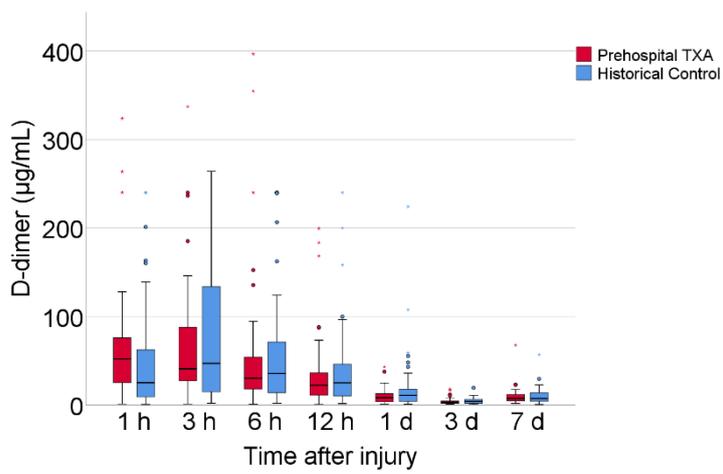
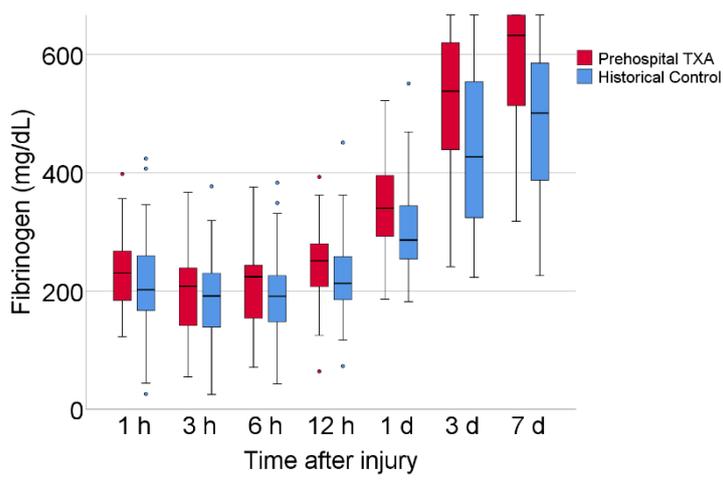
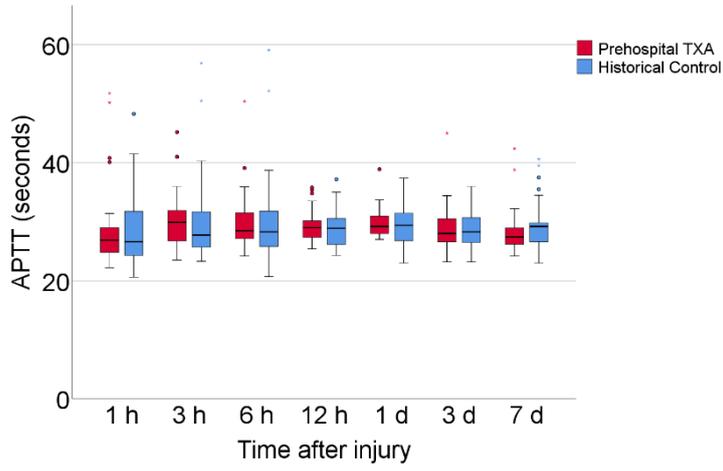
4. 研究成果

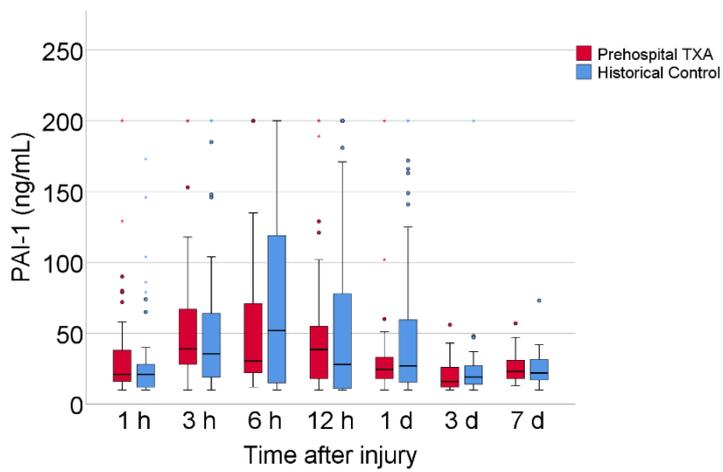
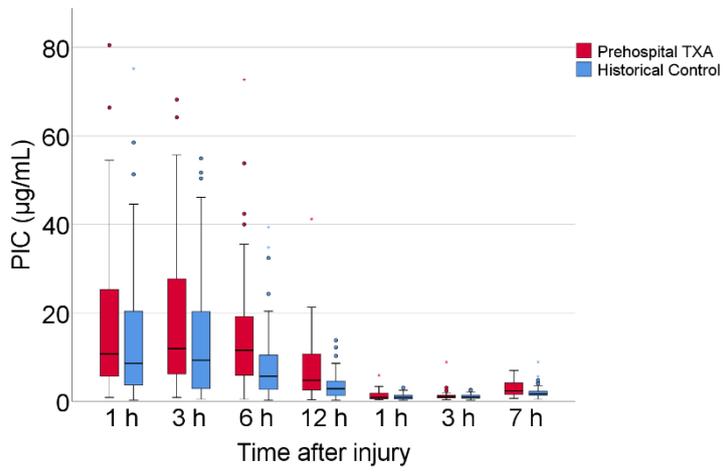
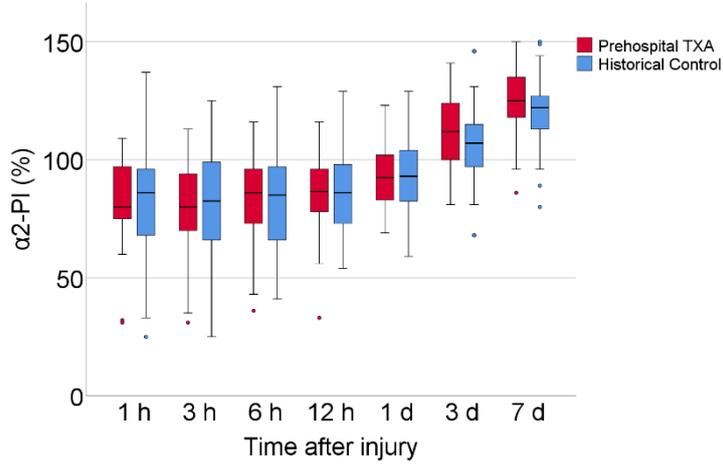
病院前トラネキサム酸投与群は 34 例、Historical Control 群 1302 例であった。マッチング前は年齢 (60 歳 \pm 20 歳 vs. 60 歳 \pm 21 歳、 $p = 0.99$)、男性 (70.6% vs. 71.2%、 $p = 0.94$)、GCS score (10[14-6] vs. 12[14-7]、 $p = 0.11$)、急性硬膜下血腫 (88.2% vs. 60.7%、 $p < 0.001$)、急性硬膜外血腫 (32.4% vs. 16.3%、 $p = 0.02$)、脳挫傷 (88.2% vs. 60.3%、 $p < 0.001$)、外傷性くも膜下出血 (91.2% vs. 70.2%、 $p < 0.001$)、頭部 AIS (4[4-5] vs. 4[3-5]、 $p < 0.001$)、顔面 AIS (0[0-0] vs. 0[0-0]、 $p = 0.09$)、胸部 AIS (0[0-0] vs. 0[0-2]、 $p = 0.02$)、腹部 AIS (0[0-0] vs. 0[0-0]、 $p = 0.03$)、骨盤・四肢 AIS (0[0-1] vs. 0[0-2]、 $p = 0.44$)、体表 AIS (0[0-0] vs. 0[0-1]、 $p < 0.01$)、ISS (25[25-25] vs. 25[16-29]、 $p = 0.32$) と背景因子に差を認めた。病院前トラネキサム酸投与群と Historical Control 群のそれぞれ 34 例をマッチさせ、背景因子は年齢 (60 歳 \pm 20 歳 vs. 56 歳 \pm 18 歳)、男性 (70.6% vs. 70.6%)、GCS score (10[14-6] vs. 6[13-5])、急性硬膜下血腫 (88.2% vs. 91.2%)、急性硬膜外血腫 (32.4% vs. 35.3%)、脳挫傷 (88.2% vs. 91.2%)、外傷性くも膜下出血 (91.2% vs. 91.2%)、頭部 AIS (4[4-5] vs. 4[4-5])、顔面 AIS (0[0-0] vs. 0[0-0])、胸部 AIS (0[0-0] vs. 0[0-0])、腹部 AIS (0[0-0] vs. 0[0-0])、骨盤・四肢 AIS (0[0-1] vs. 0[0-0])、体表 AIS (0[0-0] vs. 0[0-1])、ISS (25[25-25] vs. 25[24-25]) となり、全ての背景因子で標準化平均差は 0.1 未満となった。

主要評価項目の 28 日後の死亡は、病院前トラネキサム酸投与群は 17.7%、Historical Control 群は 35.3% で有意差は認めなかった ($p = 0.10$)。副次評価項目の 3 か月後 modified Rankin Scale 0-2 は、病院前トラネキサム酸投与群は 44.1%、Historical Control 群は 47.1% で有意差は認めなかった ($p = 0.81$)。

病院前トラネキサム酸投与群と Historical Control 群における PT、APTT、Fibrinogen、D-dimer、TAT、 α 2-PI、PIC、PAI-1 の経時変化は以下の通りであった。Fibrinogen は病院前トラネキサム酸投与群の方が特に受傷 1 日後から高値で推移しており、急性期を過ぎると凝固が亢進することが示唆された。過去にトラネキサム酸投与により血栓塞栓性合併症が多くなること報告されているが、その根拠となり得ると考えられた。また、D-dimer は病院前トラネキサム酸投与群の方が受傷 1 時間後は高値であったにも関わらず、受傷 3 時間後、6 時間後は低値で推移しており、PAI-1 は受傷 6 時間後で低値であり、病院前トラネキサム酸投与により受傷 3 時間後をピークとする線溶亢進が抑制されると考えられた。







5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakae R, Murai Y, Wada T, Fujiki Y, Kanaya T, Takayama Y, Suzuki G, Naoe Y, Yokota H, Yokobori S	4. 巻 12
2. 論文標題 Hyperfibrinolysis and fibrinolysis shutdown in patients with traumatic brain injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-23912-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakae R, Fujiki Y, Takayama Y, Kanaya T, Igarashi Y, Suzuki G, Naoe Y, Yokobori S	4. 巻 28
2. 論文標題 Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Pediatric Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Pediatrics	6. 最初と最後の頁 526-532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2021.5.PEDS21125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakae Ryuta, Fujiki Yu, Takayama Yasuhiro, Kanaya Takahiro, Igarashi Yutaka, Suzuki Go, Naoe Yasutaka, Yokobori Shoji	4. 巻 21
2. 論文標題 Age-Related Differences in the Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5613 ~ 5613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21165613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 9件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nakae R
2. 発表標題 Time course of coagulation and fibrinolytic parameters in pediatric traumatic brain injury
3. 学会等名 The 2022 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 生天目かおる, 松本佳之, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 村井保夫, 横田裕行, 横堀將司
2. 発表標題 凝固線溶マーカーのモニタリングに基づいた頭部外傷の神経集中治療
3. 学会等名 第46回 日本脳神経外傷学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 金谷貴大, 高山泰広, 生天目かおる, 松本佳之, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 畝本恭子, 横田裕行, 横堀將司
2. 発表標題 凝固線溶マーカーのモニタリングに基づいた高齢者頭部外傷の神経集中治療
3. 学会等名 第28回 日本脳神経外科救急学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 金谷貴大, 高山泰広, 生天目かおる, 松本佳之, 恩田秀賢, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 村井保夫, 森田明夫, 横田裕行, 横堀將司
2. 発表標題 凝固線溶マーカーのモニタリングに基づいた頭部外傷の神経集中治療
3. 学会等名 第81回 日本脳神経外科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 村井保夫, 布施明, 横田裕行, 横堀將司
2. 発表標題 固線溶系マーカーのモニタリングに基づいた神経集中治療
3. 学会等名 第45回 日本脳神経外傷学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 村井保夫, 布施明, 横田裕行, 横堀将司
2. 発表標題 凝固線溶系マーカーの経時変化から頭部外傷受傷日時 の推定は可能か?
3. 学会等名 第45回 日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 金谷貴大, 佐藤慎, 恩田秀賢, 五十嵐豊, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 村井保夫, 森田明夫, 横田裕行, 横堀将司
2. 発表標題 凝固線溶系マーカーの経時変化に基づいた頭部外傷受傷日時 の推定
3. 学会等名 第80回 日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 松本佳之, 恩田秀賢, 五十嵐豊, 鈴木剛, 直江康孝, 横田裕行, 横堀将司
2. 発表標題 小児頭部外傷における凝固線溶系障害の経時変化の特徴
3. 学会等名 第33回 日本脳死・脳蘇生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 金谷貴大, 佐藤慎, 渡邊顕弘, 恩田秀賢, 五十嵐豊, 鈴木剛, 金子純也, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 横田裕行, 横堀将司
2. 発表標題 凝固線溶系マーカーのモニタリングに基づいた頭部外傷治療
3. 学会等名 第35回 日本外傷学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakae R, Takayama Y, Kanaya T, Fujiki Y, Igarashi Y, Suzuki G, Naoe Y, Fuse A, Yokobori S
2. 発表標題 A retrospective study of the effect of fibrinogen levels during fresh frozen plasma transfusion in patients with traumatic brain injury
3. 学会等名 The 20th European Congress of Neurosurgery
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江竜太, 藤木悠, 高山泰広, 金谷貴大, 鈴木剛, 恩田秀賢, 五十嵐豊, 直江康孝, 佐藤秀貴, 横堀将司
2. 発表標題 高齢者頭部外傷における凝固線溶系障害の経時変化の特徴
3. 学会等名 第44回 日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 藤木悠, 佐藤慎, 五十嵐豊, 渡邊顕弘, 鈴木剛, 金子純也, 恩田秀賢, 高山泰広, 直江康孝, 佐藤秀貴, 畝本恭子, 布施明, 横田裕行
2. 発表標題 凝固線溶系マーカーのモニタリングに基づいた神経集中治療
3. 学会等名 第34回 日本外傷学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江竜太, 高山泰広, 藤木悠, 五十嵐豊, 金子純也, 鈴木剛, 恩田秀賢, 直江康孝, 畝本恭子, 横堀将司
2. 発表標題 重症頭部外傷における凝固線溶系障害とdamage control resuscitationの有効性
3. 学会等名 第48回 日本救急医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 高山泰広, 横田裕行
2. 発表標題 頭部外傷の手術と周術期管理
3. 学会等名 第39回 日本脳神経外科コンgres総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 藤木悠, 鈴木剛, 恩田秀賢, 高山泰広, 直江康孝, 布施明, 横田裕行
2. 発表標題 症頭部外傷患者に対する血中フィブリノゲン値に基づいたFFP輸血の有効性
3. 学会等名 第33回 日本外傷学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 藤木悠, 山口昌紘, 佐藤慎, 五十嵐豊, 渡邊顕弘, 金子純也, 鈴木剛, 恩田秀賢, 高山泰広, 直江康孝, 畝本恭子, 布施明, 森田明夫, 横田裕行
2. 発表標題 高齢者頭部外傷における凝固線溶系マーカーの経時変化の特徴と治療戦略 - 傾向スコア解析による検討 -
3. 学会等名 第78回 日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 藤木悠, 山口昌紘, 佐藤慎, 五十嵐豊, 渡邊顕弘, 金子純也, 鈴木剛, 恩田秀賢, 高山泰広, 直江康孝, 畝本恭子, 布施明, 森田明夫, 横田裕行
2. 発表標題 Talk and Deteriorateを呈する高齢者頭部外傷の特徴と対策
3. 学会等名 第25回 日本脳神経外科救急学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江竜太, 横堀将司, 藤木悠, 山口昌紘, 佐藤慎, 五十嵐豊, 渡邊顕弘, 金子純也, 鈴木剛, 恩田秀賢, 高山泰広, 直江康孝, 畝本恭子, 布施明, 森田明夫, 横田裕行
2. 発表標題 高齢者頭部外傷における凝固線溶系マーカーの経時変化の特徴と対策
3. 学会等名 第43回 日本脳神経外傷学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関