令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：20H01024
研究課題名 人工心肺施行患者における母集団解析に基づくトラネキサム酸の個別化投与設計法の開発

研究代表者

朝田 瑞穂 (Asada, Mizuho)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：我々は、東京医科歯科大学医学部附属病院で心臓手術を受けた患者87名の閉創時血中濃度を既報のトラネキサム酸の薬物動態パラメータと患者の腎機能から予測し、閉創時トラネキサム酸血中濃度と周術期出血量、輸血量、手術後48時間までのドレーン排液量を検討した。閉創時トラネキサム酸血中濃度と周術期出血量には有意($p<0.01$)な関係があり、閉創時トラネキサム酸血中濃度は出血量の効果パラメーターとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トラネキサム酸は、古くから術後の止血薬として使用されている抗プラスミン剤である。心臓手術は、線溶系を活性化する人工心肺を使用することが多いため大量のトラネキサム酸が使用されている。しかしながら、その投与が原因とされる痙攣が1~5%生じることが問題となっている。今回の研究成果は、人工心肺施行患者におけるトラネキサム酸の有効かつ安全な個別化投与設計法を開発する際の一助になると考える。トラネキサム酸の予測閉創時濃度と周術期出血量の関係性を見出すことで、患者個別の投与設計へと発展させることが可能である。

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：トラネキサム酸 臨床薬物動態学 心臓手術

1. 研究の目的

抗線溶薬であるトラネキサム酸は、手術や外傷後の出血リスクを低下させる多くのエビデンスがあり、汎用されている。特に心臓手術で術中に人工心肺を使用する場合は、人工心肺に付随する低体温が線溶システム活性化の原因となるため、一般的な手術より高用量のトラネキサム酸が使用されてきた。一方で、トラネキサム酸には血栓形成促進作用と痙攣誘発作用がある可能性が懸念されている。本邦では、2012年に心臓手術時のトラネキサム酸高用量投与症例における重篤な痙攣出現に関する安全性情報が発令された。痙攣はトラネキサム酸の濃度依存性の副作用と考えられているが、トラネキサム酸の臨床での有効血中濃度は10~100 µg/mLと報告により大きく異なっており、未だ明らかになっていない。そこで、トラネキサム酸の有効で安全な投与方法を明らかにする必要があるとの着想に至った。本研究では、術中のトラネキサム酸の薬物動態と出血量及び中枢症状などの有害反応の薬力学を統合した速度論モデルを構築し母集団解析を行うことで、人工心肺施行患者におけるトラネキサム酸の有効かつ安全な個別化投与設計法を開発することを目的とした。

2. 研究の成果

(1) 方法

当院で2016年2月から2018年2月に人工心肺を用いた心臓手術を施行し、手術中にトラネキサム酸を使用している成人患者で透析が施行されていない患者を対象とした。トラネキサム酸の血中濃度は通常測定していないため、トラネキサム酸の薬物動態パラメータと患者の腎機能から血中濃度を予測することとした。得られた患者において、Yangら(参考文献1)が報告した薬物動態パラメータを用いてトラネキサム酸の血中濃度を予測し、予測血中濃度と効果(術中出血量、術中・術後輸血量、術後ドレーン廃液量)の関係を薬物動態学/薬力学解析を行った。なお、本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受けて行った(承認番号:M2020-136)。

(2) 結果

心臓手術を受けた患者87名のトラネキサム酸血中濃度を既報の薬物動態パラメータ(参考文献1)と患者の腎機能から予測したところ、トラネキサム酸の閉創時血中濃度と周術期出血量には有意($p < 0.01$)な関係がある事が見出された。閉創時トラネキサム酸血中濃度は出血量の効果パラメータとなる可能性が示唆された。予測トラネキサム酸血中濃度は、In vitroの結果をもとにした有効血中濃度10-15mg/mL以上(参考文献2)とする考え方と同様であった。

今回の研究成果は、人工心肺施行患者におけるトラネキサム酸の有効かつ安全な個別化投与設計法を開発する際の一助になると考える。トラネキサム酸の予測閉創時濃度と周術期出血量の関係性を見出すことで、患者個別の投与設計へと発展させることが可能である。

<参考文献>

1. Yang QJ et al, Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. *Biopharm Drug Dispos.* 2015; 36: 294-307.
2. Roberto Picetti et al, What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019; 30(1): 1-10.

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------