

Off-pump CABG に対するトラネキサム酸の局所投与

青木 雅一, 神谷 賢一, 大川 育秀

【目的】Off-pump CABG 術中に抗線溶薬の一つであるトラネキサム酸を縦隔内に局所散布して、その止血効果と安全性を検証した。【方法】Off-pump CABG 37 例中、トラネキサム酸を投与していない 22 例(N 群)とトラネキサム酸を投与した 15 例(T 群)とで、術後の出血量、輸血量、合併症について比較検討した。T 群では胸骨を閉鎖する直前にトラネキサム酸 1 g を縦隔内に散布した。【結果】術後の輸血や出血再開胸は両群ともに認めなかったが、術後 24 時間の出血量は N 群 485±172 ml, T 群 299±104 ml (p=0.0007) と約 4 割の有意な減少を認めた。腎機能障害、痙攣、脳梗塞、術後心筋梗塞、グラフト開存率、ICU 滞在日数、入院死亡、いずれも両群間で有意差は認めなかった。【結論】トラネキサム酸の局所投与は簡便、低コストかつ安全に術後の出血を減少させる有効な方法と考えられた。

KEY WORDS: off-pump CABG, tranexamic acid, local application

I. はじめに

Off-pump CABG の登場以来、術中のヘパリン使用量や心嚢内操作の減少に伴い術後の出血は減少した¹⁾。しかしながら近年、患者の高齢化、慢性腎不全症例、再手術症例の増加、DES 留置により複数の抗血小板剤を内服している患者、また、off-pump CABG の低侵襲ゆえ、これまで適応外とされていた重症な患者など、出血のリスクが高く、術中・術後を通して止血に難渋する症例も増加している。抗線溶薬は止血剤として心臓外科手術でも使用され、静脈内投与による止血効果が報告されているが²⁾、一方で、その副作用が問題とされている³⁻⁵⁾。抗線溶薬の局所投与については、心臓外科領域でも人工心肺症例において、その止血効果と安全性が多数報告されている⁶⁻¹¹⁾。なかでもトラネキサム酸は歯磨き粉の成分としても使用され¹²⁾、日常になじみのある薬品であり、安価で止血効果が高いとされている。

そこで、我々は off-pump CABG 症例に対して、抗線溶薬の一つであるトラネキサム酸を局所投与して、その止血効果と安全性を検証した。

II. 対象と方法

2010 年 1 月から 7 月までの off-pump CABG 37 例を対象とし、トラネキサム酸を使用していない前期 22 例を N 群、トラネキサム酸を使用した後期 15 例を T 群とした。手術は全例、胸骨正中切開で、内胸動脈はハーモニックスカルペルにてフルスケルトナイズして採取した。ACT 値が 400 秒以上となるようにヘパリンを全身投与して、

グラフトの吻合を行った。吻合終了後にプロタミンを投与して止血を確認し、心嚢は心膜もしくは脂肪組織をよせてルーズに閉鎖した。心嚢内と縦隔内に 28 F のシリコンドレーンを留置して、胸骨閉鎖はワイヤー 5 本で行った。T 群では胸骨を閉鎖する直前にトラネキサム酸 1 g を縦隔内に散布した。胸骨閉鎖後に -15 cm でドレーンの吸引を開始した。ただし、縦隔側のドレーンは皮膚の閉鎖が終了するまでの約 10 分間はトラネキサム酸が十分浸透するように閉鎖した。

術後のドレーンからの出血量、輸血量、合併症について 2 群間で比較検討した。術前血清クレアチニン値が 1.3 mg/dl 以上を慢性腎不全症例とした。術後の輸血に関しては、ヘマトクリット値が 25% 以下で濃厚赤血球(MAP)を使用した。退院時の血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以上、かつ、術前の値より 0.5 mg/dl 以上上昇が認められた症例を腎機能障害とした。統計学的処理は χ^2 検定、t 検定で行い、p<0.05 を統計学的有意とした。

III. 結果

術前因子では T 群で脳血管障害の既往を多く認めたが、それ以外の因子は両群間で有意差は認めなかった(表 1)。術中因子では N 群、T 群、それぞれ、手術時間 273±51 分、282±59 分、冠動脈吻合数 3.6±1.0 本、3.5±1.0 本、内胸動脈の使用本数 1.9±0.1、1.8±0.1 本であり、いずれも両群間で有意差は認めなかった(表 2)。術後因子を表 3 に示す。ICU 帰室後 24 時間の出血量で N 群 485±172 ml, T 群 299±104 ml (p=0.0077) と約 4 割の有意な減少を認めた。輸血や出血再開胸は両群ともに認めなかった。腎機能障害、痙攣、脳梗塞、術後心筋梗塞、グラフト開存率、ICU 滞在日数など、いずれも両群間で有意差は認めなかった。入院中の死亡は両群ともに認めなかった。

豊橋ハートセンター心臓血管外科(〒441-8530 豊橋市大山町字五分取 21-1)(本論文の要旨は第 24 回日本冠疾患学会学術集会、2010 年 12 月・東京にて発表した)
(2011.4.24, 2011.8.4 受理)

表1 術前因子

	N 群 (n=22)	T 群 (n=15)	p-value
年齢(歳)	69±6	68±11	N.S.
男女比	19/3	10/5	N.S.
BSA (m ²)	1.6±0.1	1.6±0.3	N.S.
高血圧(例)	16	12	N.S.
高脂血症(例)	11	8	N.S.
糖尿病(例)	11	8	N.S.
脳血管病変(例)	1	6	0.0077
慢性腎不全(例)	4	5	N.S.
慢性透析(例)	2	0	N.S.
緊急(例)	3	4	N.S.
EF(%)	54±15	57±11	N.S.
Ht(%)	38±3	37±7	N.S.
PCI 既往(例)	8	5	N.S.
DES 留置後(例)	3	2	N.S.
抗血小板剤内服(例)	17	11	N.S.
2 剤以上(例)	3	2	N.S.

表2 術中因子

	N 群 (n=22)	T 群 (n=15)	p-value
手術時間(分)	273±51	282±59	N.S.
冠動脈吻合数(本)	3.6±1	3.5±1	N.S.
内胸動脈使用本数(本)	1.9±0.1	1.8±0.1	N.S.

表3 術後因子

	N 群 (n=22)	T 群 (n=15)	p-value
24 時間出血量 (ml)	485±172	299±104	0.0007
MAP 使用(例)	0	0	N.S.
FFP 使用(例)	3	1	N.S.
PLT 使用(例)	0	0	N.S.
挿管時間(時間)	11.7±87.4	16.4±10.6	N.S.
再開胸(例)	0	0	N.S.
心房細動(例)	4	3	N.S.
創部感染(例)	1	0	N.S.
腎機能障害(例)	0	0	N.S.
痙攣(例)	0	0	N.S.
脳梗塞(例)	1	1	N.S.
術後心筋梗塞(例)	0	0	N.S.
グラフト開存率(%)	98	95	N.S.
CCU 滞在(日)	1.0	1.0	N.S.
入院死亡(例)	0	0	N.S.

IV. 考 察

Off-pump CABG の登場以来、術中のヘパリン使用量や心嚢内操作の減少に伴い術後の出血は減少し、それに伴い輸血や再開胸も減少した¹⁾。しかしながら近年、患者の高齢化、慢性腎不全症例、再手術症例の増加、DES 留置により複数の抗血小板剤を内服している患者、また、off-pump CABG の低侵襲ゆえ、これまで適応外とされていた重症な患者など、出血のリスクが高く、術中・術後を通して止血に難渋する症例も増加している。本研究でも全症例 37 例中、緊急手術が 7 例、脳血管病変の既往例が 7 例、慢性腎不全 9 例(うち慢性透析症例が 2 例)、PCI 既往が 13 例(うち DES 留置例が 5 例)、手術前日もしくは当日まで抗血小板剤を内服していた症例が 28 例(うち 2 剤以上の内服が 5 例)と、重症かつ出血のリスクの高い症例が多かった。

抗線溶薬はプラスミノゲンと結合することにより、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¹³⁾。術後の出血の 25-45% は線溶系が関係しているともいわれていて¹⁴⁾、心臓外科領域でも抗線溶薬の全身投与で、止血効果が報告されているが²⁰⁾、その反面、全身投与による重篤な合併症の報告も多く³⁻⁵⁾、2008 年の BART 試験ではアプロチニンの使用で死亡率が上昇することが報告され、その後、販売が中止となっている¹⁵⁾。

抗線溶薬の局所投与は 1980 年代から、口腔外科、脳外科、耳鼻科、泌尿器科、産婦人科領域などで使用が始まり、その止血効果と安全性が報告された¹⁶⁻¹⁹⁾。心臓外科領域でも 1993 年に Tatar ら⁶⁾がアプロチニンを心嚢内に局所投与したのが始まりで、その後、トラネキサム酸や、イプシロンアミノカプロン酸についても多くの報告がなされている⁷⁻¹¹⁾。しかし、これらはいずれも人工心肺使用例

に対する報告で、off-pump CABG に対する局所投与の報告はない。

今回我々は off-pump CABG に対して抗線溶薬のなかでも、安価でより止血効果の高いされるトラネキサム酸⁹⁾を局所投与して、術後 24 時間の出血を約 4 割減少させることができた。心膜を閉鎖してトラネキサム酸を縦隔内に投与しているが、ルーズに閉鎖しているため、実際には縦隔内と心嚢内には交通があり、トラネキサム酸は心嚢内にも流れ込んでいるものと考えられる。また、心嚢内にも流れ込んだトラネキサム酸は浸出液や血液と混じり、心拍動により、縦隔内も含めて周囲に自然と拡散されるものと考えている。

トラネキサム酸の局所投与における作用機序はいまだ明らかにはされていないが、諸家の報告から術後出血を減少させることは事実である。生体内では生理的に癒着防止のため、中皮細胞から tissue plasminogen activator が分泌されていることが知られているが、心嚢内でも同様に癒着を防止し流動性を保つため、同様の機能が働いている²⁰⁾。そのうえ開心術においては、心嚢内に外傷が加わることにより、線溶系の活性はさらに亢進するものと考えられる²¹⁾。Philippe ら²²⁾は開心術後の心嚢内ではプラスミノゲンははじめとする線溶系の因子が多く認められ、線溶系の活性が亢進していることを報告している。心嚢内の線溶系因子は心拍動により縦隔内にも拡散され心嚢内と同様に線溶効果を発揮しているものと考えられ

る。トラネキサム酸を局所投与することにより、心嚢内、縦隔内ともに線溶系の活性を低下させて、フィブリンの分解を抑えることで、術後の出血を減少させるものと考えられる。

今回の研究では、術後早期のドレーン閉塞や遅延性の心タンポナーデは認めておらず、局所投与では心嚢内や縦隔内の血液を血栓化させるというよりは、一度毛細血管の断端周囲に形成された血栓を溶解させないことで、再出血を防ぎ、結果、出血量を減少させるのではないかと考えている。また、トラネキサム酸の静脈内投与で報告されているような心房細動、腎不全、塞栓症、痙攣といった合併症²³⁾の増加は認めなかった。Kolettisら²⁴⁾の動物実験では心嚢から吸収される薬剤はごくわずかであり、また、トラネキサム酸の半減期が1~1.5時間ということも考慮すれば、静脈内投与で認められるような副作用は起こりにくいと考えられる。ただし、開腹術後の癒着や腹膜炎に線溶系が関与していると報告されており²⁵⁾、トラネキサム酸の局所投与により、遠隔期に心嚢内の癒着の増強や心膜炎の原因となる可能性もあるので、今後、注意深い観察が必要である。

今回の研究は二重盲検法で行っていないため、術者によるバイアスがかかる可能性は否めないが、バイパス本数や手術時間に差がないことから、T群で特に止血時間が長かったということはないものと考えている。

V. 結 語

今回我々は、off-pump CABG 症例において、トラネキサム酸の局所投与を行い、術後の出血を減らすことができた。トラネキサム酸の局所投与は方法も簡便で、コストも安く、安全な手段と考えられる。今後は他の心臓血管外科領域への応用や、トラネキサム酸のもう一つの作用である抗炎症作用が局所にもたらす効果についても、興味を持たれる。

文 献

- 1) Nader ND, Khadra WZ, Reich NT, Bacon DR, Salerno TA, Panos AL: Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on- and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 1640-1643
- 2) Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD: Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; **85**: 963-970
- 3) Cosgrove DM 3rd, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa R, Golding LA, Stewart RW, McCarthy PM, Loop FD: Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; **54**: 1031-1036; discussion 1036-1038

- 4) Ovrum E, Am Hølen E, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal ML: Tranexamic acid (Cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **105**: 78-83
- 5) Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H, Uretzky G, Pettersson G, Thiis JJ, Hantler CB, Chaitman B, Nadel A: Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **116**: 716-730
- 6) Tatar H, Çiçek S, Demirkiliç U, Ozal E, Süer H, Oztürk O, Işıklar H: Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; **55**: 659-661
- 7) Abul-Azm A, Abdullah KM: Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 380-384
- 8) De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, Lapenna E, Santarelli F, Moscato U, Schiavello R, Possati GF: Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **119**: 575-580
- 9) Breda JR, Gurian DB, Breda AS, Meneghini A, Freitas AC, Matos LL, Abreu LC, Pires AC: Topical use of antifibrinolytic agent to reduce postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; **24**: 341-345
- 10) Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L: Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009; **4**: 25
- 11) Baric D, Biocina B, Unic D, Sutlic Z, Rudez I, Vrca VB, Brkic K, Ivkovic M: Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; **31**: 366-371; discussion 371
- 12) 池田克己, 引間 徹, 楠 公仁, 渡辺幸男, 藤橋 弘, 日吉貴一郎, 菅沼信夫: トラネキサム酸添加菌磨剤の臨床効果に関する研究. *日本歯周病学会誌* 1981; **23**: 437-450
- 13) Longstaff C: Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; **5**: 537-542
- 14) Kevy SV, Glickman RM, Bernhard WF, Diamond LK, Gross RE: The pathogenesis and control of the hemorrhagic defect in open heart surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1966; **123**: 313-318
- 15) Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussières JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R, BART Investigators: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2319-2331
- 16) Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S: Effect of local antifibrin-

- olytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; **44**: 703–707
- 17) Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M: Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anti-coagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; **320**: 840–843
- 18) Tzonos T, Giromini D: Aprotinin for intraoperative haemostasis. *Neurosurg Rev* 1981; **4**: 193–194
- 19) Verstraete M: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; **29**: 236–261
- 20) Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **106**: 828–833
- 21) Jares M, Vanek T, Bednar F, Maly M, Snircova J, Straka Z: Off-pump versus on-pump coronary artery surgery. *Int Heart J* 2007; **48**: 57–67
- 22) Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, von Knobelsdorff G, Marx G: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2004; **92**: 568–574
- 23) Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P: The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg* 2008; **107**: 1783–1790
- 24) Kolettis TM, Kazakos N, Katsouras CS, Niokou D, Pappa L, Koulouras V, Stefanou P, Seferiadis C, Malamou-Mitsi V, Michalis LK, Marselos M, Sideris DA: Intrapericardial drug delivery: pharmacologic properties and long-term safety in swine. *Int J Cardiol* 2005; **99**: 415–421
- 25) Holmdahl L: The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl* 1997; **577**: 24–31

Local application of tranexamic acid for off-pump CABG

Masakazu Aoki, Kenichi Kamiya, Shinji Ogawa, Hiroshi Baba, and Yasuhide Okawa

Department of Cardiovascular Surgery, Toyohashi Heart Center

[Objectives] We examined the effect of hemostasis of local application of tranexamic acid (TA) for off-pump CABG. [Methods] Thirty-seven cases with off-pump CABG divided into group N, including the first 22 patients without TA, and group T, including the rest of 15 patients was given 1 g of TA in mediastina before sterna-closure. We compared two groups regarding the postoperative bleeding, the blood transfusion, and the complications. [Results] The bleeding volume after 24 hours of group N was 485 ± 172 ml, and that of group T was 299 ± 104 ml ($p < 0.0007$). This evaluation as follows; indicated approximately 40% of reduction in bleeding, no significant reduction of the transfusion volume, and no re-exploration by bleeding in two groups. Additionally, it showed no significance regarding renal dysfunction, convulsions, cerebral infarction, myocardial infarction after operation, graft patency, and length of intensive care unit stay. There was no case of inpatient death in both groups. [Conclusions] The use of local application of tranexamic acid for off-pump CABG is safe and effective for bleeding.

KEY WORDS: off-pump CABG, tranexamic acid, local application

J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 204–207