

Aspirin 継続の off-pump CABG における tranexamic acid 局所療法の止血効果*

青木 雅一

後藤 芳宏
馬場 寛小川 真司
大川 育秀**

はじめに

冠状動脈バイパス術 (CABG) における抗血小板薬の術前投与は、周術期の冠状動脈合併症や死亡率を低下させるといわれているが¹⁾、その反面、術後の出血量や再開胸を増加させるという報告もある²⁾。一方、tranexamic acid の局所投与は、術後の出血量を減少させる方法として有用とされている³⁾。今回われわれは、aspirin を術前投与されている CABG 例に対して、tranexamic acid の局所投与を行い、術後の出血量を減少できるか否かを検証した。

I. 対象および方法

2009年7月～2011年1月の心拍動下 CABG (off-pump CABG : OPCAB) 連続 100 例のうち、aspirin 以外の抗血小板薬、もしくは warfarin などの抗凝固薬投与例を除いた 88 例を対象とした。Tranexamic acid の局所投与を行わなかった前期 42 例中、術前 aspirin 非投与の 19 例を C 群、術前まで aspirin を投与していた 23 例を A 群とした。また tranexamic acid 局所投与を行った後期 46 例中、術前 aspirin 非投与の 19 例を T 群、術前まで aspirin を投与していた 27 例を AT 群とした (図 1)。Tranexamic acid の

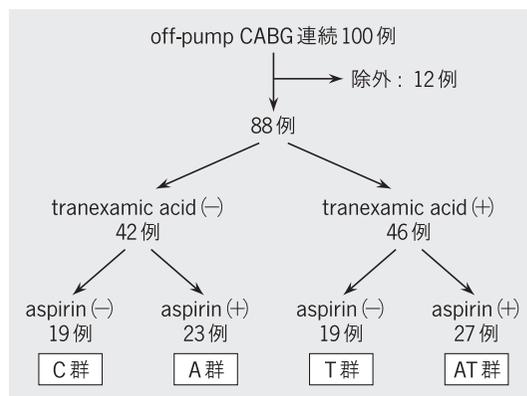


図 1. Tranexamic acid と aspirin の投与の有無による群分け

局所投与の有無、術前 aspirin の有無で、術後の出血量、輸血量、合併症について 4 群間で比較した。

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よるフルスケルトナイズで採取した。活性凝固時間 (ACT) が 300 秒以上になるように heparin を投与して、心拍動下に冠状動脈を吻合した。吻合終了後、protamine で heparin を中和して、心臓は疎に閉鎖した。ドレーンは心嚢と縦隔にそれぞれ 28 Fr のシリコンド

キーワード：心拍動下冠状動脈バイパス術, aspirin, tranexamic acid, 局所療法

*要旨は第 16 回日本冠動脈外科学会において発表した。

**M. Aoki [現松本協立病院心臓血管外科], Y. Goto, S. Ogawa, H. Baba (部長), Y. Okawa (副院長) : 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)。

表 1. 術前因子

	tranexamic acid(-)		tranexamic acid(+)		計 88例
	aspirin(-)	aspirin(+)	aspirin(-)	aspirin(+)	
	C群 19例	A群 23例	T群 19例	AT群 27例	
年齢(歳)	67±9	68±10	68±10	66±12	67±10
男(%)	79	87	84	81	83
ヘマトクリット(%)	38±4	37±5	37±6	38±5	37±5
左室駆出率(%)	44±16*	58±9	60±11	55±12	55±13
緊急手術(%)	11	13	16	19	15
慢性腎不全(血液透析)[%]	37(21)	13(9)	26(16)	30(12)	30(13)
末梢血管障害(%)	11	4**	5**	15	9
脳血管障害(%)	0	4	11	26	11
経皮的冠状動脈形成術既往(%)	26	39	16	44	33

* $p < 0.05$ (対その他の群), ** $p < 0.05$ (対AT群)

表 2. 術中因子

	tranexamic acid(-)		tranexamic acid(+)	
	aspirin(-)	aspirin(+)	aspirin(-)	aspirin(+)
	C群 19例	A群 23例	T群 19例	AT群 27例
手術時間(分)	276±34	283±54	289±74	280±43
冠状動脈吻合数	3.4±1.0	3.4±1.0	3.6±1.0	3.6±0.8
内胸動脈使用本数	1.8±0.4	1.9±0.3	1.9±0.2	1.8±0.4

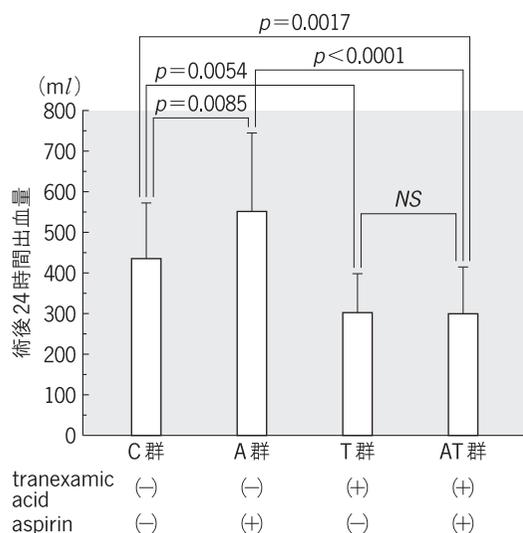


図 2. 術後 24 時間出血量

術前から抗血小板薬 2 剤以上投与されている症例は、術前 1 週間前から aspirin 1 剤に減量して手術を行った。緊急手術などで直前まで 2 剤を投与されていた場合は、術中に血小板輸血を行う方針のため、今回の検討からは除外した。

術後の輸血に関しては、ヘマトクリット値が 25% 以下で濃厚赤血球を使用した。新鮮凍結血漿と濃厚血小板については、主治医の判断で使用した。統計学的処理には StatView 4.0 (Abacus Concepts 社, Berkeley) を使用した。パラメトリックデータについては one-way ANOVA 検定で行い、有意な場合は Fisher's PLSD 検定を用いた。ノンパラメトリックデータについては Kruskal-Wallis 検定で行い、有意な場合はボンフェローニ補正した Mann-Whitney U 検定を用いた。

II. 結 果

レーンを留置した。胸骨にワイヤーをかけて閉鎖する直前に tranexamic acid 1 g/10 ml を縦隔から心嚢内にかけて直接散布した。

術前因子(表 1)では左室駆出率と末梢血管障害において有意差を認めたが、その他の因子では有意差を認めなかった。術中因子(表 2)では手

表 3. 術後因子

	tranexamic acid(-)		tranexamic acid(+)	
	aspirin(-)	aspirin(+)	aspirin(-)	aspirin(+)
	C 群 19 例	A 群 23 例	T 群 19 例	AT 群 27 例
術後 24 時間出血量 (ml)	433 ± 136*	552 ± 194	301 ± 96	295 ± 118
術後輸血 (%)				
濃厚赤血球	21	17	16	4
新鮮凍結血漿	5	13	0	0
濃厚血小板	0	0	0	0
出血による再開胸 (%)	0	0	0	0
縦隔洞炎 (%)	16	4	0	0
脳梗塞 (%)	0	0	11	0
周術期心筋梗塞 (%)	0	0	0	4
グラフト開存率 (%)	100	99	92	95
入院死亡 (%)	0	0	0	0

* $p < 0.05$ (対 その他の群)

術時間、冠状動脈吻合数、内胸動脈使用本数のいずれも 4 群間で差を認めなかった。

術後 24 時間の出血量 (図 2) については、aspirin も tranexamic acid も投与していない C 群が 433 ± 136 ml に対して、術前に aspirin が投与されていた A 群は 552 ± 194 ml ($p = 0.0085$) と 27% の増加を認め、術中に tranexamic acid を投与された T 群は 301 ± 96 ml ($p = 0.0054$) と 30% の減少、aspirin と tranexamic acid の両方が投与された AT 群は 295 ± 118 ml ($p = 0.0017$) で 30% の減少を認めた。ともに aspirin が投与されていた A 群と AT 群の比較では、術中に tranexamic acid を投与した AT 群で 47% の出血の減少を認めたが ($p < 0.0001$)、ともに tranexamic acid を投与した T 群と AT 群の比較では出血量に有意差は認めなかった。

術後の輸血使用量に有意差は認めず、入院死亡や術後出血による再開胸はともに認めなかった (表 3)。

Ⅲ. 考 察

術前から抗血小板薬の内服が必要な症例では、通常 heparin に置換して手術を行うなどの方法がとられているが、術前の入院期間が通常より長くなることや、heparin 起因性血小板減少症 (HIT) などの合併症の可能性もある。抗血小板薬を必要とする合併症をもつ患者が増加している現在、わ

れわれの施設では、術前に aspirin が投与されている症例では、周術期の塞栓合併症の予防として、aspirin は中止せずに手術を行っている。

抗血小板薬の術前投与は周術期の冠状動脈合併症を減少させ、手術死亡を減少させるが、術後出血量や再開胸を増加させると報告されている^{1,2)}。自験例では C 群と A 群の比較において周術期の冠状動脈合併症に差はなかったが、術後の出血においては C 群と比べ、A 群で 27% の増加を認める結果となった。

Tranexamic acid は菌茎の止血・抗炎症作用の目的でわれわれが日常使用している歯磨き粉にも含まれているなじみ深い薬剤であり⁴⁾、さまざまな領域で tranexamic acid の局所投与が行われている^{5,6)}。心臓外科領域では 2000 年に De Bonis ら⁷⁾によって、その有効性が報告されたのが最初である。米国で広く使用されているテキストにもその使用方法が記載されている⁸⁾。われわれは以前に OPCAB に対する tranexamic acid 局所投与が、術後の出血を約 40% 減少させることを報告した⁹⁾。今回われわれは、術前 aspirin 内服の有無が OPCAB の tranexamic acid 局所投与に与える影響について検討した。

術前に aspirin を内服していない C 群と T 群の比較では、tranexamic acid を局所投与した T 群で術後の出血が 30% 減少した。また術前に aspirin を内服していた A 群と AT 群の比較で

は、tranexamic acidを局所投与したAT群で術後の出血が47%減少した。ともにtranexamic acidの局所投与を行ったT群とAT群の比較においては、術後の出血量で有意差がなかった。

これらの結果から、術前にaspirinを内服している症例でもtranexamic acidを局所投与することで、aspirinによる術後の出血増加を抑え、かつ術前にaspirinを内服していない症例にtranexamic acidを局所投与した症例と同等まで術後の出血を抑える可能性が示唆された。

OPCABにより術後の出血量は減少し、輸血や再開胸、死亡率も減少した¹⁰⁾。しかしながらそれと同時に脳血管障害、末梢血管病変などの合併例、また薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠状動脈形成術既往例、びまん性病変で長い吻合口や血管内膜摘除術が必要な症例が増加し、術前に抗血小板薬を投与されていて中止できない、もしくは中止しにくい症例が増加している。自験例でも、6割弱がなんらかの理由で術前にaspirinが投与されていた。術前からのaspirin内服は、周術期の塞栓合併症を予防して死亡率を低下させるが、逆に出血関連の合併症が増加するといったジレンマが存在する。Tranexamic acidの局所投与を行い、血管外からの止血を行うことで、抗血小板作用というaspirinのメリットを残したまま、デメリットである術後出血を予防することが可能であると考えられた。

今回の検証は後ろ向き観察研究で、閉胸者によるバイアスが生じる可能性があること、症例数が少ないこと、また遠隔期に及ぼす影響が不明なことなどの問題があり、今後これらに関する研究が望まれる。

おわりに

1) OPCAB例において、aspirinの術前投与により術後出血量の増加を認めたと、tranexamic acidの局所投与を行うことで、aspirin非投与例と同等まで出血量が減少した。

2) 術前にaspirinを内服しているOPCAB例においても、tranexamic acidの局所投与は術後出血を予防する方法として有効であると考えられた。

文 献

- 1) Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group : Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* **347** : 1309-1317, 2002
- 2) Sethi GK, Copeland JG, Goldman S et al : Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting ; Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* **15** : 15-20, 1990
- 3) Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D et al : Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? ; a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* **4** : 25, 2009
- 4) 池田克巳, 引間 徹, 楠 公仁ほか : トラネキサム酸添加歯磨剤の臨床効果に関する研究. *日歯周病会誌* **23** : 437-450, 1981
- 5) Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S et al : Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* **320** : 840-843, 1989
- 6) Wong J, Abrishami A, El Beheiry H et al : Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty ; a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg* **92-A** : 2503-2513, 2010
- 7) De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F et al : Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations : a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **119** : 575-580, 2000
- 8) Bojar RM : *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*, Medical Sciences International, 東京, p141, 2008
- 9) 青木雅一, 神谷賢一, 大川育秀 : Off-pump CABGに対するトラネキサム酸の局所投与. *日冠疾会誌* **17** : 204-207, 2011
- 10) Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM et al : Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg* **86** : 1139-1146, 2008

SUMMARY

Can Local Administration of Tranexamic Acid Reduce Aspirin-induced Bleeding in Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) ?

Masakazu Aoki, Department of Cardiovascular Surgery, Toyohashi Heart Center, Toyohashi, Japan
Yoshihiro Goto, Shinji Ogawa, Hiroshi Baba, Yasuhide Okawa

Objectives : We examined the effect of local administration of tranexamic acid (TA) on reducing aspirin-induced bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods : From July 2009 to January 2011, 88 cases with off-pump CABG were divided into 4 groups : group C including 19 cases without preoperative aspirin or local administration of TA, group A including 23 cases with preoperative aspirin alone, group T including 19 cases with local administration of TA alone, and group AT including 27 cases with both preoperative aspirin and local administration of TA.

Results : The bleeding volume after 24 hours in group A was significantly larger than that in group C ($p=0.0085$). The bleeding volume in group AT was significantly smaller than that in group A ($p<0.0001$), and the bleeding volume in group T was also significantly smaller than that in group C ($p=0.0054$). There was no significant difference between group T and AT.

Conclusions : The use of local administration of tranexamic acid indicated the reduction of postoperative bleeding even in patients with preoperative aspirin use.

KEY WORDS

off-pump coronary artery bypass grafting/aspirin/tranexamic acid/local administration

討論 1. 浅井 徹*

日本胸部外科学会の集計¹⁾によると、2011年の本邦における単独CABGは14,256例行われ、そのうち8,807例(61.8%)が人工心肺を使用しないOPCABで行われている。その割合は2005年以降、ほぼかわっていない。OPCABの重要な特徴は、特にハイリスクの患者に対して手術死亡率を下げるということ²⁾のほかに、人工心肺使用のon-pump CABGより明らかに出血が少なく、輸血必要量が少ないこと³⁾が知られている。一方、近年 aspirin を術前に継続投与されることは少なく、on-pump と off-pump とさらに再手術においてさえも、投与を継続することで出血、輸血を含めた結果にかわりがないとの報告⁴⁾がある。

青木氏らの報告は、aspirin 使用下に行われた OPCAB で tranexamic acid の局所療法が術後出血を aspirin 非使用例と同等まで減少させるというものであり、後ろ向きの単独施設におけるデータではあるが、対照群のグループ分けはしっかりしており注目される報告と考える。特に術後24

時間の出血量は aspirin の術前投与の有無、tranexamic acid の局所投与の有無で、きれいな効果の表れがみとれる。しかしながら青木氏らのグループの OPCAB は熟練度が高いためか、手術時間が短く、出血による再開胸はいずれのグループにもなく、手術死亡はなく、両側内胸動脈を高い割合で使用し、グラフト開存率は高く、良好な成績である。したがって、tranexamic acid を閉胸前に直接散布することが出血を減少させるであろうことはうかがえるが、実際この方法を積極的に日々の OPCAB の臨床に必要と考える根拠は乏しい。現在、aspirin 投与を継続させて OPCAB を行うことはほぼ臨床的には認められており、青木氏らのデータもそのことを追認しているといえる。

したがって本報告を読んで筆者を含めた読者が大いに興味をもつのは、近年薬剤溶出性ステントの使用により使用頻度が増した clopidogrel の術前投与であり、aspirin との2剤併用例が、出血

*T. Asai (教授) : 滋賀医科大学心臓血管・呼吸器外科.

を減少させる特徴をもつ OPCAB と tranexamic acid の局所投与のコンビネーションでどのように副作用なく対処できるかという点であろう。あるいは近年の高齢者の増加により、心房細動の合併、warfarin 術前投与の症例における緊急手術での出血減少効果であろう。青木氏らのグループは積極的な経皮的冠状動脈形成術 (PCI) 治療をリードする施設でもあり、今後他施設にもまして 2 剤併用例に遭遇する頻度が高いと思われるが、本研究の継続として今後の報告に期待したいと思う。副作用では、やはり早期のグラフト開存に及ぼす影響がある。近年の進行したびまん性狭窄の多い標的冠状動脈や、PCI が複数回行われた梗塞後の run-off の乏しい血管で、外的散布とはいえ本当にグラフト開存に影響を与えないのかは検証されるべきであろう。

さらに読者の興味は、出血が起こりにくい OPCAB 以外の心臓大血管手術における成績、特に出血がもっとも問題となりうる緊急の大動脈解離に対する手術や、複雑な連合弁膜症手術に対する出血減少効果がより現実的な関心であると思われる。出血をコントロールしながら抗血小板療法や抗凝固療法を駆使する、いわば心臓血管外科の根本課題に筆者を含めた読者の関心をひきつけ

る論文として、青木氏らの本報告に敬意を表したい。

文 献

- 1) Kuwano H, Amano J, Yokomise H : Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010 ; annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg **60** : 680-708, 2012
- 2) Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P et al : Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. Ann Thorac Surg **88** : 1142-1147, 2009
- 3) Puskas JD, Williams WH, Duke PG et al : Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay ; a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg **125** : 797-808, 2003
- 4) Gulbins H, Malkoc A, Ennker IC et al : Preoperative platelet inhibition with ASA does not influence postoperative blood loss following coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg **57** : 18-21, 2009

討論 2.

助 弘 雄 太 田 代 忠*

近年の急速な高齢者人口の増加とともに、われわれ心臓血管外科医が日々診療にあたる動脈硬化性疾患も、より複雑で他領域にわたる合併例が増加している。OPCAB は元来、人工心肺使用を避けることにより CABG の低侵襲化を図り、手術死亡率と合併症発生率を下げることを主たる目的として普及してきた。

2010 年の日本胸部外科学会の統計によれば、日本の待機的初回 CABG の死亡率は 0.8% であり、その安全性は確立されてきたといっても過言ではない。そのような中、さらにわれわれが努めるべきは合併症発生率の低下であると考える。

本論文は、周術期の塞栓合併症の予防として術

前に aspirin を中止せずに OPCAB を行った症例において、tranexamic acid の局所投与が出血量を軽減するかを検討したものである。

Aspirin はアラキドン酸カスケードの最初の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) の活性を不可逆的に阻害し、血小板における内因性凝集促進物質であるトロンボキサン A2 (TXA2) の生成を抑制することにより、血小板の二次凝集を抑制する。最高血中濃度到達時間は 15~20 分、半減期も 15~20 分である。抗血小板作用は内服後 60 分以内に発現し、血小板寿命に依存して約 7 日間持続する。したがって通常外科手術においては、出血のリスクを回避するため

*Y. Sukehiro, T. Tashiro (教授) : 福岡大学心臓血管外科.

に手術の約1週間前に中止するのが一般的である。

しかし、われわれ心臓血管外科医が日常診療にあたる疾患の多くが動脈硬化を背景としており、抗血小板薬を中止することで塞栓症を引き起こすリスクを抱えている。実際に、術前に aspirin を投与することによって CABG における死亡率、合併症発生率を低下させるという報告が多く散見される¹⁾。一方で、出血量を増加させるとする報告があるのも事実である。持続する出血や輸血は時として重大な合併症を招くことがあり、出血をコントロールすることはわれわれにとって必須事項である。

当科においても青木氏らと同様、1995年の OPCAB 開始当初より塞栓合併症回避目的に術前に aspirin 投与を継続したまま手術を行っている。自験例においては、OPCAB における出血再開胸率は0.6%であり、それに起因する深刻な合併症は認めていないものの、満足できる数字とは考えていない。さらに出血をコントロールするための工夫として、青木氏らの提唱する tranexamic acid の局所投与は興味深いところである。

この方法の特筆すべきは、なんといっても簡便で、安価な点である。Tranexamic acid はプラスミノゲンがフィブリンへ結合することを妨げることで、抗線溶系に働く薬剤である。その効果に関して、tranexamic acid の術中投与が CABG における術後の出血量や輸血量を減少させるとの報告は比較的多くみられるが、ほとんどが静脈注射によるものであり、局所投与に関して示したものは少ない^{2,3)}。青木氏らによれば、aspirin を内服していた群において、tranexamic acid の局所投与を行った群では47%も出血量を減少させることができたとしている。これは、Venek らの報告した出血量を33%減少することができたとする静脈注射法と比しても遜色ないばかりか、優れた結果である⁴⁾。

安全性の面でも、局所投与は優れた方法であるように思う。静脈注射による全身投与の場合、塞栓合併症を引き起こす可能性が危惧されるからである。これに関しては、抗線溶薬投与時でも塞栓合併症は増加することなく、またグラフト閉塞にも関与しないとの報告がある^{3,5)}。とはいえ、や

はり少なからず潜在的なリスクを懸念せずにはいられないのが外科医としての心情ではなからうか。その点、局所投与では血管外からの止血を目的としており、そのような杞憂をせずにすむ。

また tranexamic acid 1g の薬価は1,000~3,000円ほどであり、同じ抗線溶薬の thrombin と比較しても1/3程度で、われわれにとって非常に使用しやすい。臨床医であってもコストや利益の追求に迫られる現代医療において、時代に則した方法であるといえるであろう。

最後に子細なことではあるが、散布の具体的な方法が示されていないのは残念である。以前、当施設においては、フィブリン糊を使用後にその散布キットを流用した経験があるが、青木氏らが行ったような工夫をされているのかお聞きしたい。

青木氏らにおかれては、さらに多数例の臨床研究により遠隔期に及ぼす影響のみならず、グラフト開存への影響や、静脈注射法との比較なども合わせて再度検討、ご報告されることを願いたい。

文 献

- 1) Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER et al : Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* **70** : 1986-1990, 2000
- 2) Ghaffari Nejad MH, Baharestani B, Esfandiari R et al : Evaluation and comparison of using low-dose aprotinin and tranexamic acid in CABG : a double blind randomized clinical trial. *J Tehran Heart Cent* **7** : 15-18, 2011
- 3) Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D et al : Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? : a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* **4** : 25, 2009
- 4) Venek T, Jares M, Fajt R et al : Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery : a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg* **28** : 563-568, 2000
- 5) Alderman EL, Levy JH, Rich JB et al : Analyses of coronary graft patency after aprotinin use : results from the international Multi-center Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* **116** : 716-730, 1998