

令和2年1月27日

一般財団法人日本救急医療財団
救急救命処置検討委員会

救急救命処置に関する提案への評価結果 提言書④

1. 提案の概要

(1) 提案内容(新しい処置の提案)

外傷による出血性ショックに対するトラネキサム酸の静脈内投与(生理食塩水の投与も含む)

2. 評価結果の概要

(1) 評価分類 カテゴリー 未了

(2) 評価結果

委員会としての判断を保留する。

(3) 理由

現時点では、当該処置の実施に伴う知識・技術の習得や資器材の配備に要する負担、誤って投与された場合の危険性等に比して、外傷による出血性ショックに対する死亡率軽減効果がより大きいと想定される。

しかし、現在、当該処置について、病院前で行う場合と病院到着後に行う場合の効果と安全性に関する多施設共同前向きコホート研究(Cal-PAT)が米国において進行しつつあり、その結果によっては、その想定が修正される可能性がある。

したがって、救急救命処置として位置づけることの適否等については、その結果や評価が明らかになってから判断するのが適当と考える。

3. 提案と評価の詳細

(1) 提案内容の詳細

外傷による出血性ショック、またはそれに至る可能性の高い傷病者(15歳以上)を対象に、止血作用を期待してトラネキサム酸(以下、TXA) 1gを投与する処置についての提案である。

投与方法としては、ポリアンフル製剤である TXA を生理食塩水 100ml パックに混注して、予め確保した末梢静脈路の側管から点滴静注で行うことを想定している。

(2) 新たな処置によって期待される効果

40 カ国 274 病院で行われた無作為化比較試験 (CRASH-2 トライアル) (文献 i) によれば、重篤な出血がある、またはその可能性がある成人外傷傷病者に対して、外傷後早期に TXA を投与^{*}した群では、偽薬を投与した群に比べて、死亡率が有意に低下した。その効果は TXA の投与が早期であるほど顕著であった。すなわち、TXA を受傷から 1 時間以内に投与した場合には、偽薬投与群に比べて死亡率が約 32%低下した[†]のに対し、受傷後 1～3 時間に TXA を投与した場合の死亡率低下は約 21%であった[‡]。このような結果から外傷による出血性ショック、あるいはその可能性がある傷病者に対して、救急隊員が TXA を投与することによって、ア)受傷から TXA 投与までの時間を短縮し、イ)ひいては死亡率の改善に大きく寄与することが期待されると提案者は述べている。また、International Trauma Life Support は、2014 年の position statement (文献 ii) において、「病院前における TXA 投与に関しては十分なエビデンスがあり、外傷による出血性ショックの傷病者に対しては、傷病者搬送の早期の段階で TXA の投与を考慮すべきである」という趣旨のことを述べている。

このように、外傷による出血性ショックを呈する傷病者に対する早期の TXA 投与が転帰を改善することについては、現時点でのコンセンサスといってよい。これを支持する研究は複数ある(文献 i, iii, iv)。しかし、その多くは病院内での投与と「投与なし」を比較したものであり、投与のタイミングを病院前にまで前倒しすることの効果に関する研究は Marsden 症例集積研究(文献 v)に限られる。この研究では、TXA を病院内で投与することに比べ、病院前で投与することによって、出血(疑いを含む)のある重症外傷傷病者の病院内死亡率が低下する傾向を認めた(病院前 12.0% vs 病院内 14.0%, $p=0.459$)が統計学的には有意ではな

* 初期投与量 1g を 10 分かけて投与後、さらに 1g を 8 時間かけて投与

† 相対危険度[RR]:0.68 [95%CI=0.57-0.82; $p<0.0001$], 死亡率:TXA 群 198/3747[5.3%]vs 偽薬群 286/3704 [7.7%]

‡ RR:0.79 [0.64-0.97]; $p=0.03$, 死亡率:TXA 群 147/3037[4.8%]vs 偽薬群 184/2996[6.1%]

い、病院前投与と病院内投与の時間差(61 分)によるバイアスが生じている可能性があるなどの課題がある(文末に詳細を記載)。

現在、外傷による出血性ショック(可能性を含む)の傷病者に対する TXA の投与について、病院前で行う場合と病院到着後に行う場合の効果と安全性に関する多施設共同前向きコホート研究(Cal-PAT) (文献 vi) が米国において進行している。その結果によっては、病院内での投与に比した病院前での TXA 投与の効果の評価がより確かなものになることが期待される。

(3) 新たな処置によって発生が懸念される事項

① 血栓性合併症

理論的には TXA 投与による血栓性合併症が懸念されるが、CRASH-2 を初め、複数の研究(文献 i , vii , viii)によって、血栓性合併症の発生頻度は偽薬投与群と比べて有意な差はないとされている。

② 低血圧

TXA の急速投与によって一時的な低血圧を来す可能性がある(文献 ix , x)。外傷傷病者に対する TXA は 1g を 10 分かけて点滴静注するのが一般的である。搬送中の不注意などによる急速投与によって一時的な低血圧を来す可能性は否定できないが、点滴静注を行う限り、危険な程の急速投与が発生する可能性は低いと想定される。

③ その他

アレルギー反応、静脈路確保に伴う合併症、TXA の皮下への漏出、救急救命士が扱う薬物の種類の増加に伴う誤投与なども可能性としては考えられるものの、その危険性は TXA の投与によって期待される効果に比べれば低いと想定される。

(4) 処置の難易度

① 適応の判断の難易度

TXA の投与対象は、既存の救急救命処置である「心肺停止前の静脈路確保と輸液」(ショックを対象に行われるもの)と概ね同様である。したがって、処置の適応の難易度も、「心肺停止前の静脈路確保と輸液」と同程度である。

② 手技の難易度

ポリアンブール製剤である TXA を生理食塩水のパックに混注し、それを予め確保した静脈路の側管から投与することは、救急救命士にとっては新たな手

技といえる。複数の輸液パックからの投与を適切に行う知識や技術も必要となる。しかし、気管挿管等に比べれば、難易度は高くない手技である。

(5) 医師による指示の方法

心停止前の輸液と同様に、症例ごとにオンラインでの医師の具体的指示を要する(特定行為)。

(6) 処置の対象者数

出血性ショック、またはそれに至る可能性の高い傷病者(15歳以上)を対象とした場合、年間3000～4000人程度が対象になると想定されると提案者は述べている。(消防機関によって、平成29年に心肺機能停止前に静脈路が確保された外傷傷病者数(平成29年度版「救急・救助の現状」(消防庁、文献xi)等からの推計)

(7) 救急隊の活動時間等への影響

TXAの投与を現場で実施することによって、現場滞在時間が最大5分程度延長すると提案者は述べている。ただし、「心肺停止前の静脈路確保と輸液」は搬送中の救急車内で実施するのが基本となっており(文献xii)、それに準ずればTXA投与による活動時間の延長は大きくないと考えられる。

(8) 必要な教育等

TXAの薬理作用の習得に4時間、TXAを生理食塩水に混注し、側管から投与する手技の習得に4時間程度、計8時間程度が必要であると提案者は述べている。

(9) 新たに生じる経費等

薬剤や資器材として、1回あたりに必要な経費は、TXA1g、生食100mlパック、輸液回路の合計で400円程度である。別途、購入や保管に伴う経費、研修・教育に要する経費などが必要となる。

(10) 医療機関や諸外国での実施状況

外傷による出血性ショックに対するTXAの投与は、国内の多くの救急医療機関ではほぼルーチンに行われている(文献xiii)。

英国の救急隊では、トラネキサム酸の投与が病院前で行われていると提案者は述べている(文献xiv)。

(11)総合的な評価

① 評価

委員会としての判断を保留する。

② 理由

現時点では、当該処置の実施に伴う、知識・技術の習得や資器材の配備に要する負担、誤って投与された場合の危険性等に比して、外傷による出血性ショックに対する死亡率軽減効果がより大きいと想定される。

しかし、現在、当該処置について、病院前で行う場合と病院到着後に行う場合の効果と安全性に関する多施設共同前向きコホート研究(Cal-PAT)が米国において進行しつつあり、その結果によっては、その想定が修正される可能性がある。

したがって、救急救命処置として位置づけることの適否等については、その結果や評価が明らかになってから判断するのが適当と考える。

(Appendix)

外傷による出血性ショックに対するトラネキサム酸の静脈内投与によって期待される効果の評価(詳細)

① 受傷から TXA 投与までの時間短縮

病院前投与と病院内投与の効果等を比較した Marsden らの研究(文献 v)によれば、病院前での投与は、病院内での投与に比べ、受傷から投与までの時間が平均で 61 分短縮した。また、受傷後 60 以内に投与が完了した症例の割合は、病院前投与群の方が病院内投与群より多かった(60% vs 10%, 病院前 vs 病院内, $p<0.05$)。しかし、この研究では、救助者の判断によって TXA の投与場所(時期)を決めている。受傷直後から出血性ショックによる危険な徴候が認められる場合には、病院前で直ちに投与されることが多いと推測されるのに対し、病院内での投与症例では、病院到着直後には出血の徴候が明らかでなく、一定の時間が経過して出血の徴候が明らかになった時点で投与されることもありうる。すなわち、病院前投与と病院内投与の時間差(61 分)は過大評価されている可能性がある。

外傷傷病者では現場から病院到着までの時間を短縮することが重要であり、出血性ショックに対する静脈路確保や輸液は、救急車が現場を出発したのちに搬送中の救急車内で行うのが原則である。平成 30 年度の救急救助の現況(総務省消防庁、

文献 xi)によれば、外傷傷病者の現場出発から病院引継ぎまでの時間は全国平均で約 15 分(交通事故:12.9 分、一般負傷:13.8 分、重症傷病者:16.5 分)である。このことから推測すれば、病院内で直ちに TXA を投与することに比べて、病院前で投与することによって得られる時間短縮は最大で 15 分(全国平均)である。救急車内での輸液回路の準備、静脈路の確保、TXA 投与のための新たな輸液回路の準備、TXA の混注などに要する時間を考慮すれば、病院前での投与によって得られる時間短縮は 10 分以下であろう。ただし、この最大 15 分という投与時間の短縮は、全国の平均的な搬送時間に基づく推定であり、長時間の搬送が必要となるような状況では、TXA 投与までの時間を大幅に短縮できる可能性がある。

② 投与までの時間を短縮することが転帰に与える影響

Marsden らの症例集積研究(文献 v)では、出血(疑いを含む)のある重症外傷傷病者の病院内死亡率は、病院前での TXA 投与によって低下傾向を認めた(12.0% vs 14.0%, 病院前 vs 病院内, $p=0.459$)。Gayet-Ageron(文献 xv)らは CRASH-2(文献 i)、および WOMAN(文献 xvi、分娩時の出血に対する TXA の効果を検証した無作為化比較試験)を総合的に解析した結果、受傷あるいは出血の開始から TXA 投与までの時間と TXA の効果の関係を単純減少モデルで近似した。その結果、TXA による効果(出血では死亡しない)は TXA 投与までの時間が 15 分延長するごとに 10%ずつ減少すると試算している。ただし、このモデル化に用いた生データでは、60 分以内の投与における生存オッズ比は 1.26 であり、60~120 分での投与における生存オッズ比(1.53)より低い。

-
- i The CRASH-2 Collaborators. 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.
 - ii Alson R, Braithwaite S. Role of TXA in management of traumatic hemorrhage in the field. *International Trauma Life Support*. 2014.
<https://www.itrauma.org/wp-content/uploads/2014/05/TXA-Resource-Document-FINAL.pdf> (Accessed 2020.1.23)
 - iii Cole E, Davenport R, Willett K, et al. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2015; 261: 390-4.
 - iv Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg* 2012; 147: 113-9.
 - v Marsden MER, Rossetto A, Duffield CAB, et al. Prehospital tranexamic acid shortens the interval to administration by half in major trauma networks: a service evaluation. *Emerg Med J* 2019; 36: 395-400.
 - vi Neeki MM, Dong F, Toy J, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in prehospital traumatic hemorrhagic shock: outcomes of the Cal-PAT study. *Wes J Emerg Med* 2017; 18: 673-83.
 - vii Ausset S, Glassberg E, Nadler R, et al. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: a critical appraisal of the medical literature and available alternatives. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: S70-5.
 - viii Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105: 1034-46.
 - ix Vall EJ, Allen CJ, Van Haren RM, et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 1373-8.
 - x トラネキサム酸注射液 1000mg 添付文書.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3327401A4282_1_02/?view=frame&style=SGML&lang=ja (参照 2020.1.23)
 - xi 総務省消防庁. 平成 30 年版救急救助の現況 I 救急編. p44
<https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/post7.html> (参照 2020.1.22)
 - xii 第 2 章 JPTEC の活動 第 10 節外傷傷病者に対する輸液. 一般社団法人 JPTEC 協議会編著. JPTEC ガイドブック改訂第 2 版補訂版. へるす出版, 東京, 2020
 - xiii 斎藤伸行, 八木貴典, 松本尚, 他. 救命救急センターにおける大量輸血プロトコルに関する実態調査. *日本救急医学会誌* 2017. 28; 787-93.
 - xiv Coats TJ, Fragoso-Iniguez M, Roberts I, et al. Implementation of tranexamic acid for bleeding trauma patients: a longitudinal and cross-sectional study. *Emerg Med J* 2019; 36: 78-81.
 - xv Gayat-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. 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. *Lancet* 2018; 391: 125-32.
 - xvi WOMAN Trial Collaborators. 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.