

JSEPTIC

Journal Club

JSEPTIC 多施設 ジャーナルクラブ

重症外傷のPrehospital careにおいて トラネキサム酸 (TXA) は有用か

2023/08/01

東京都立多摩総合医療センター 救命・集中治療科

石澤嶺 堀越佑一



本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma

The PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group*

(N Engl J Med. 2023. 389(2):127-136. PMID: 37314244.)

Abstract

P

重症な外傷性凝固障害が疑われる病前の成人患者

I

TXAの1g div → 1g/8hrでの投与を病前から開始

C

プラセボの1g div → 1g/8hrでの投与を病前から開始

O

受傷6ヶ月後の良好な機能予後での生存

Introduction

Introduction

History

TXAの歴史

Pharmacology

TXAの薬理学的作用について

Past trials

過去のlandmark trialの紹介

TXAの歴史

- 1947年 岡本彰祐らが抗プラスミン薬の研究を開始
- 1954年 最初の抗プラスミン薬としてイプシロン®が発売
(当初は抗アレルギー薬、子宮からの出血に対する薬剤)
- 1959年 米国でイプシロン®が特許取得、世界的に使用されるようになる
- 1965年 イプシロン®よりもさらに抗プラスミン作用の強い薬剤として
トランサミン®が発売された

Introduction

History

TXAの歴史

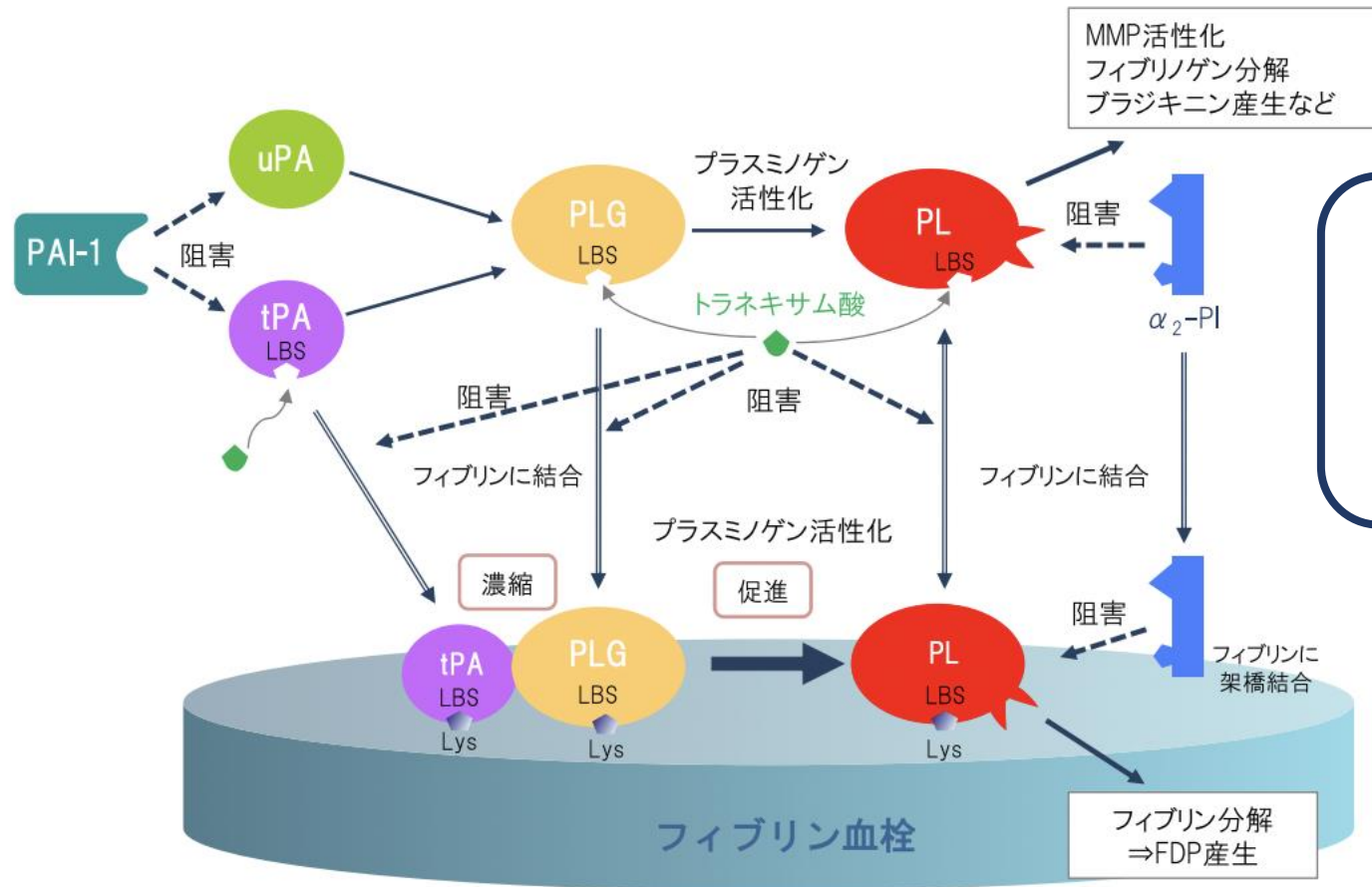
Pharmacology

TXAの薬理学的作用について

Past trials

過去のlandmark trialの紹介

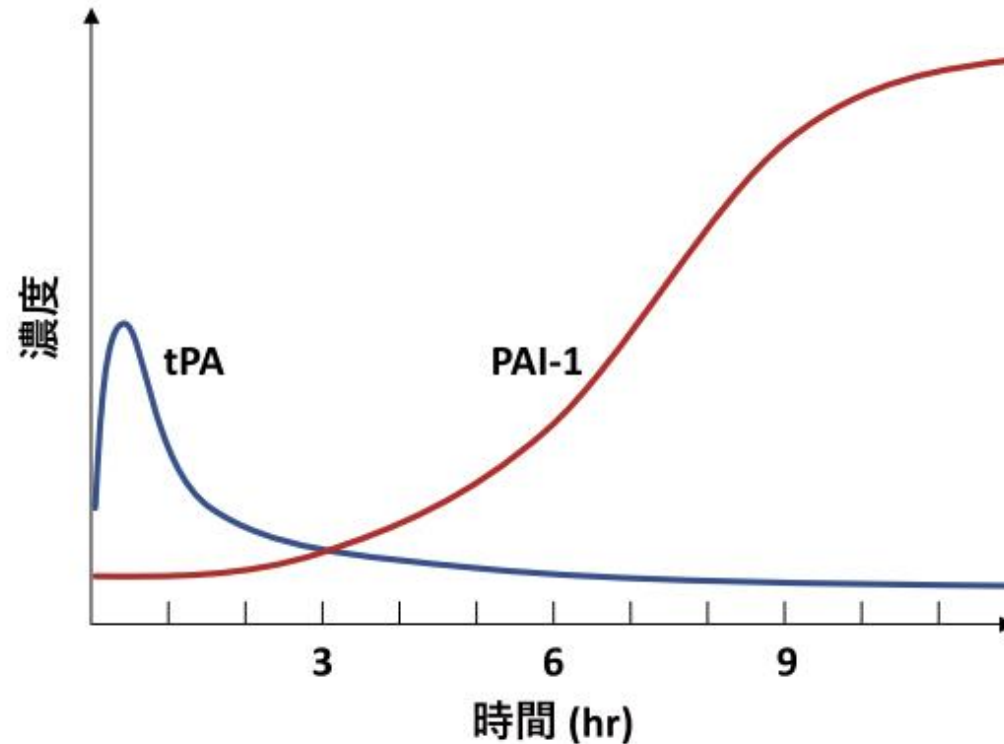
TXAの薬理学的作用について



フィブリン血栓の分解の際に、リシン (Lys)が組織型プラスミノゲンアクチベーター(tPA)、プラスミノゲン(PLG)、プラスミン(PL)と結合する。

TXAはLysに似た構造であり、この過程を阻害し**フィブリン血栓の分解を防ぐ。**

TXAの薬理学的作用について



外傷の早期はtPAがその作用を阻害するプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI-1)に対して優位となるため、線溶系が亢進する。
TXAは早期に投与することで外傷の急性期における線溶系亢進を防ぐと考えられている。

TXAの薬理学的作用について

薬価: 1A 104円

半減期: 1.9 hr

効能:

線溶系が亢進したことによる出血、出血傾向
湿疹及びその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹
扁桃炎、咽喉頭炎 etc

副作用:

ショック、痙攣 (腎障害患者には慎重投与)



Introduction

History

TXAの歴史

Pharmacology

TXAの薬理学的作用について

Past trials

過去のlandmark trialの紹介

CRASH-2 trial

Roberts I et al. Health Technol Assess. 2013 Mar; 17(10): 1-79. PMID: 23477634

多施設二重盲検化RCT

目的: 外傷患者においてTXAが死亡率や出血、輸血量などを減らすか検証する

場所: **40カ国、274施設で施行**

期間: 2005年5月から2010年1月

Inclusion:

- ・ 16歳以上
- ・ 受傷から8時間以内
- ・ sBP 90mmHg 未満 and/or 心拍数 110bpm以上、
または重篤な外傷が疑われる

Exclusion:

- ・ 担当医がTXAの明らかな適応または禁忌があると考えた場合
(\equiv 臨床医の判断)

介入:

TXAを1gを10分以上かけて静注した後に追加で1gを8時間かけて持続静注する

対照:

プラセボ

症例数: **20,211名**

アウトカム: 外傷後4週間以内の死亡

結果: TXA投与群の院内死亡率が14.5%、プラセボが16% (**NNT = 67**)
治療開始時期と死亡率には相関があり、受傷後3時間以降では死亡率上昇

結論:

重大な出血が疑われる外傷患者では、**受傷後3時間以内にTXAを投与すべき**である

CRASH-2 trial

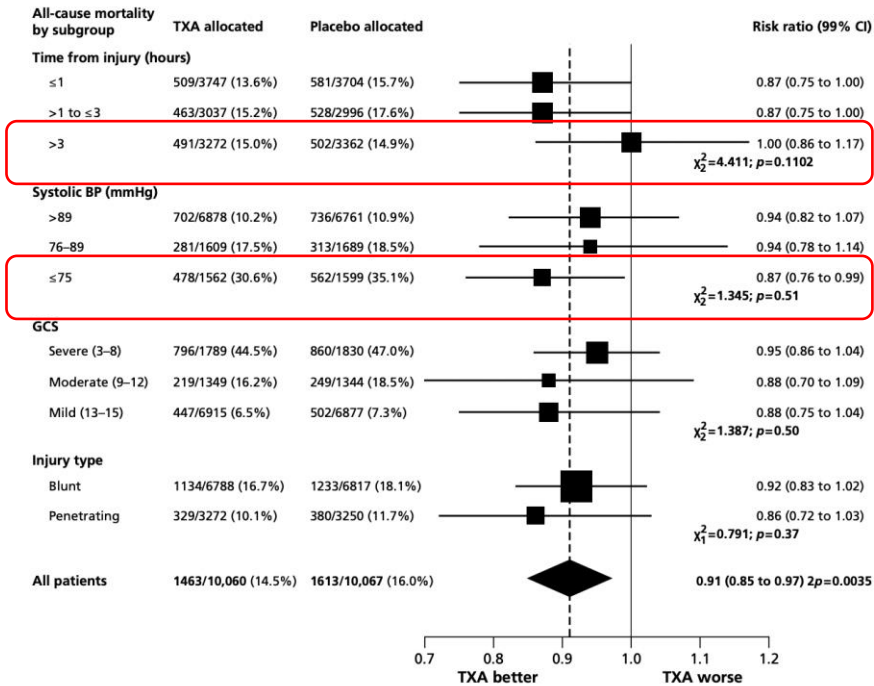


FIGURE 2 All-cause mortality by subgroup.

外傷後4週間以内の全死亡についての解析

- 全体ではTXAは死亡率の改善に寄与した一方で、3時間を超えての投与は効果を示すことができなかった
- 収縮期血圧≤75mmHgの患者で、有意に全死亡率が低かった
- 3時間を超えての投与は出血による死亡と相関があった

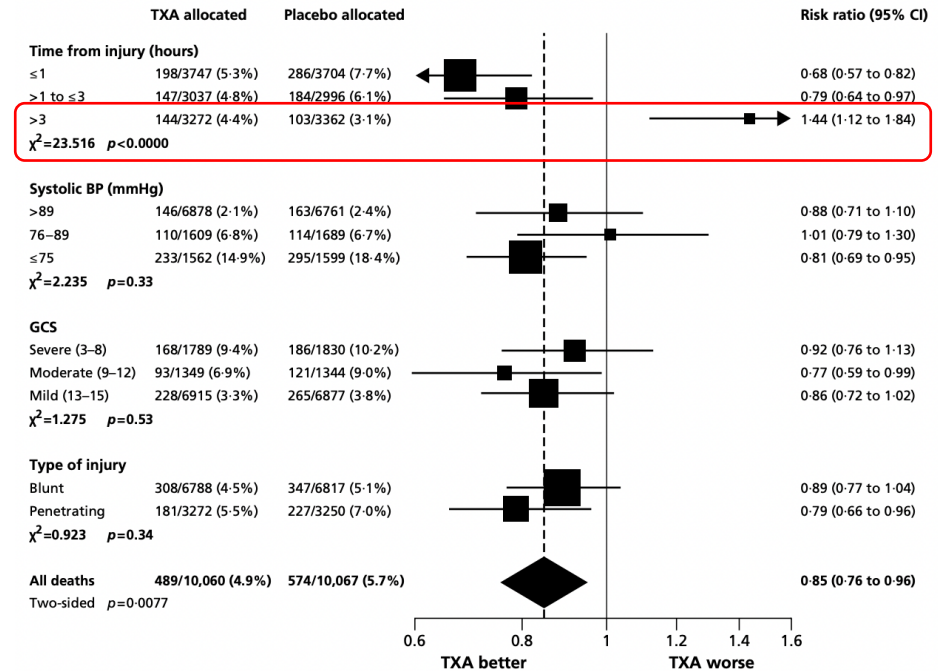


FIGURE 3 Mortality due to bleeding by subgroups.

外傷後4週間以内の出血による死亡についての解析

重症外傷に対しては早期にTXAの投与が有効

CRASH-2 trial

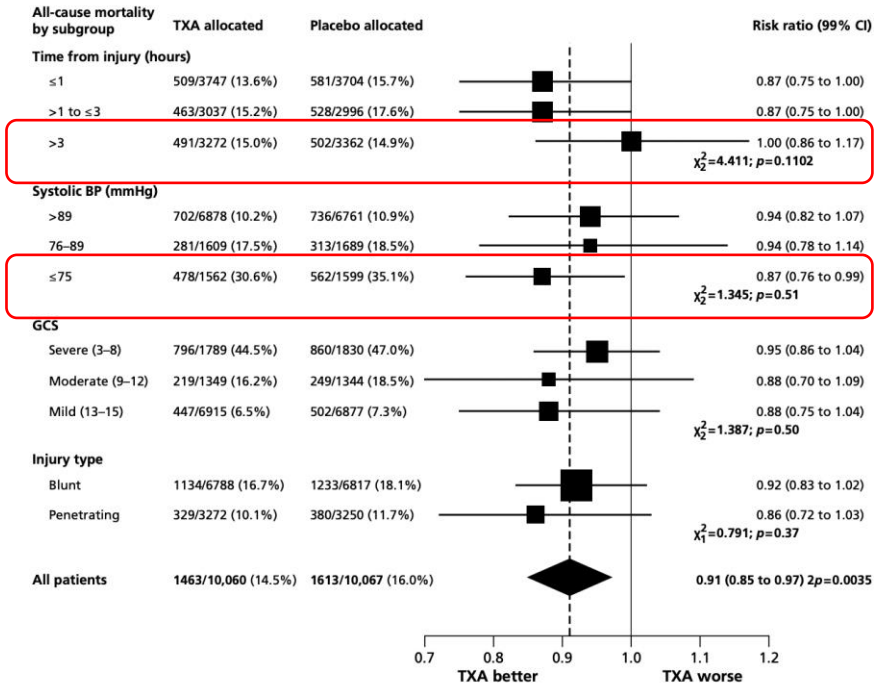


FIGURE 2 All-cause mortality by subgroup.

外傷後4週間以内の全死亡についての解析

- 全体ではTXAは死亡率の改善に寄与した一方で、3時間を超えての投与は効果を示すことができなかった
- 収縮期血圧が75mmHgを下回る群やGCSが9-12点の群では、有意差を持って死亡率の低下と相関していた
- 3時間を超えての投与は出血による死亡と相関があった

重症外傷に対しては早期にTXAの投与が有効

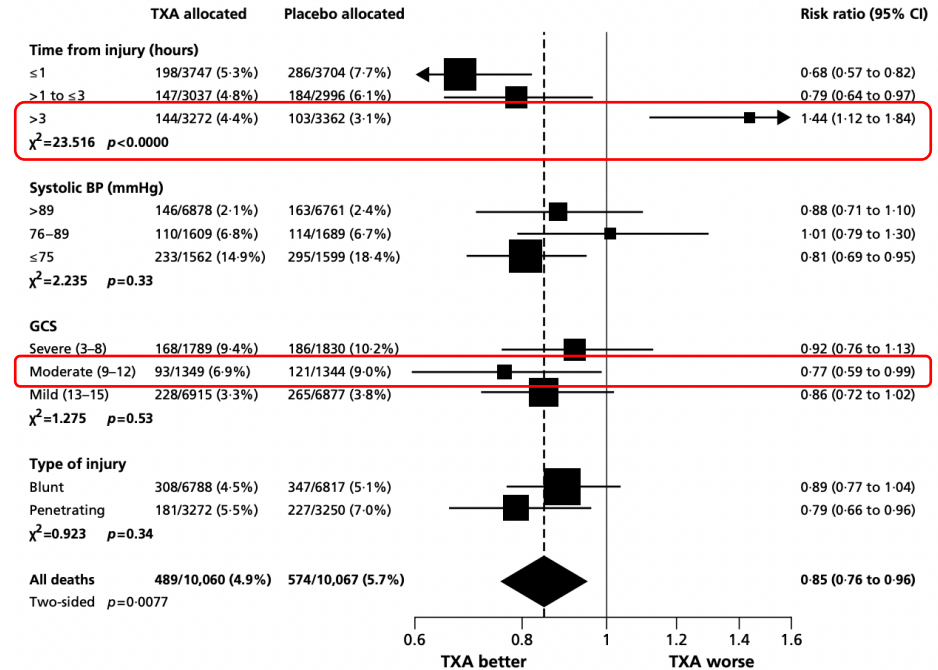


FIGURE 3 Mortality due to bleeding by subgroups.

外傷後4週間以内の出血による死亡についての解析

CRASH-2 Intracranial Bleeding Study

BMJ

BMJ 2011;343:d3795 doi: 10.1136/bmj.d3795

Page 1 of 11

RESEARCH

Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study)

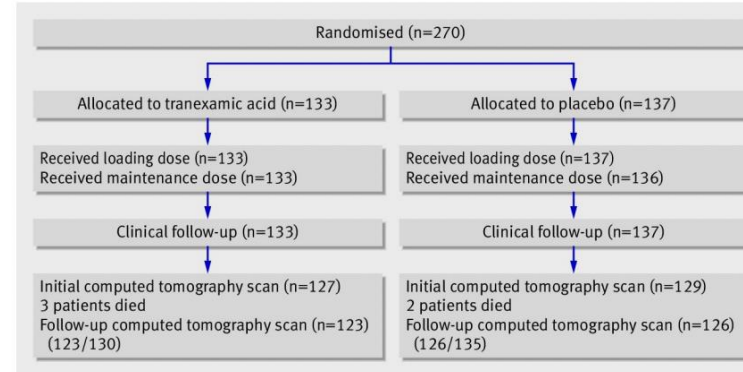


Fig 1 Summary of patient flow through trial

Table 3| Effect of tranexamic acid on total haemorrhage growth among patients with, or at risk of, serious extracranial bleeding and traumatic brain injury who were allocated tranexamic acid or placebo. Values are difference (95% confidence interval) between patients allocated tranexamic acid and controls unless stated otherwise

	Difference in haemorrhage growth (ml)		P value†
	Unadjusted values	Adjusted values*	
All patients (n=206):	-2.1 (-9.8 to 5.6)	-3.79 (-11.5 to 3.9)	0.33
Neurosurgery (n=46)	-6.3 (-35.0 to 22.4)	-15.5 (-46.5 to 15.5)	0.32
No neurosurgery (n=160)	-1.6 (-7.3 to 4.0)	-2.11 (-7.1 to 2.9)	0.40

*Adjusted by Glasgow coma scale, age, time from injury to first computed tomography, time from injury to second computed tomography, and initial haemorrhage volume.

†For the adjusted analyses.

CRASH-2とともに施行された、270名の患者を対象としたnested RCTでは、24-48時間後の頭蓋内血腫の量を評価したが、統計学的には有意な差はなかった。

サブグループ解析の中で、死亡率についてはTXA投与群で10.5%、プラセボで17.5%と若干の差があった。

CRASH3 trial

Roberts I et al. Lancet. 2019 Nov 9; 394 (10210): 1713-1723. PMID: 31623894

多施設二重盲検化RCT

目的: **頭部外傷患者においてTXAが有効であることを検証する**

場所: 29カ国、175施設で施行

期間: 2012年7月から2019年1月

Inclusion:

- ・成人
- ・ **受傷から3時間以内の頭部外傷 (CTで出血があるかGCS12点以下)**
- ・ **他の重篤な外傷がない**

Exclusion:

- ・ 担当医がTXAの明らかな適応または禁忌があると考えた場合 (≒ 臨床医の判断)

介入:

TXAを1gを10分以上かけて静注した後に追加で1gを8時間かけて持続静注する

対照:

プラセボ

症例数: 12,737名

アウトカム: **外傷後4週間以内の死亡**

結果: TXA投与によって死亡率の低下はなかったが、GCS 9-12の患者においては頭部外傷関連死の発生率が低かった(RR 0.78, 95% CI 0.64-0.95)

結論:

受傷後、早期で中等症以下の頭部外傷であればTXA投与による予後改善の可能性はある

CRASH-3 trial

	Tranexamic acid	Placebo	Risk ratio (95% CI)
All	855/4613 (18.5%)	892/4514 (19.8%)	0.94 (0.86-1.02)
Excluding patients with GCS score of 3 or bilateral unreactive pupils*	485/3880 (12.5%)	525/3757 (14.0%)	0.89 (0.80-1.00)

GCS=Glasgow Coma Scale. *Prespecified sensitivity analysis.

Table 2: Effect of tranexamic acid on head injury-related death in patients randomly assigned within 3 h of injury

Table 2. TXA投与の頭部外傷関連死亡に対する効果

- ▶ TXA投与は死亡率を減らさず (リスク比 0.94, 95% CI; 0.86-1.02)
- GCS 3もしくは瞳孔散大の症例を除いても変わらなかった

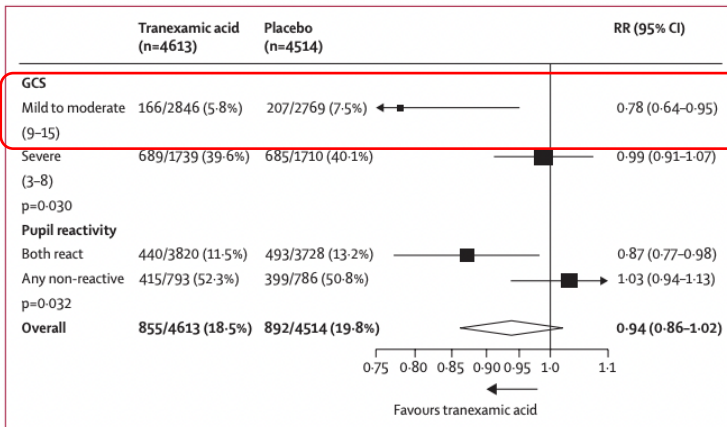


Fig 3. TXA投与の頭部外傷関連死亡に対する効果 (GCS, 瞳孔所見で解析)

- ▶ GCS 9点以上や、両側の対光反射が保たれているような症例では、死亡リスクの低減が期待できるかもしれない

Figure 3: Effect of tranexamic acid on head injury-related death stratified by baseline severity in patients randomised within 3 h of injury
RR=risk ratio. GCS=Glasgow Coma Scale.

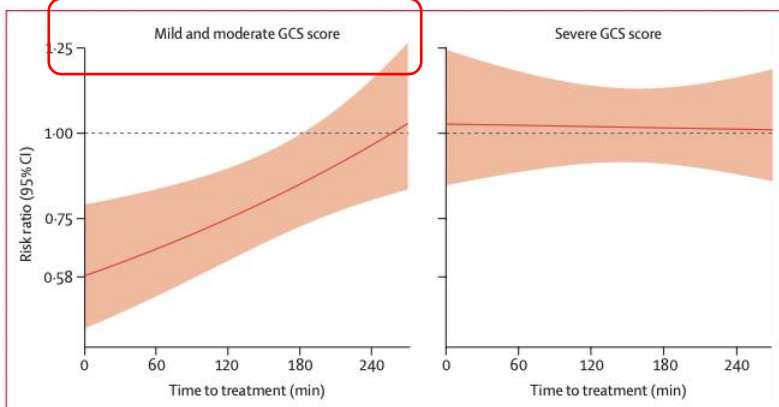


Fig 4. TXA投与の時間と死亡率の関係をGCSで分けて解析

- ▶ GCS 9-15点の症例では、受傷から早期であるほど低い死亡率と相関

軽症から中等症の頭部外傷では早期のTXA投与が有効な可能性がある

Figure 4: Effect of tranexamic acid on head injury-related death by severity and time to treatment in all patients
The models were adjusted for GCS score, age, and systolic blood pressure. 537 patients with mild and moderate GCS scores (9-15) and 918 patients with severe GCS scores (4-8), excluding those with a GCS score of 3 and those with no reactive pupils, died because of head injury. GCS=Glasgow Coma Scale.

STAAMP

Zenati et al. JAMA Surgery. 2021 October 5;
156(1): 11-20. PMID: 33016996

多施設二重盲検化RCT

目的: 重症外傷患者の病前救護においてTXAが有効であることを検証する

場所: 米国のLevel1 trauma 4施設

期間: 2015年5月から2019年10月

Inclusion:

- ・ 2時間以内の病院到着が見込める
- ・ 収縮期血圧90mmHg以下 or 心拍数110mmHg以上

Exclusion:

- ・ 同意が取れなかったもの
- ・ 18歳未満 or 90歳以上
- ・ 静脈路が確保できない
- ・ 立位からの転倒、囚人、妊娠、頸髄損傷、5分以上の心肺停止、穿通性脳損傷

介入: TXAを1gを10分で病前に静注
病着後にTEGを使用し、TXA投与

対照: プラセボ

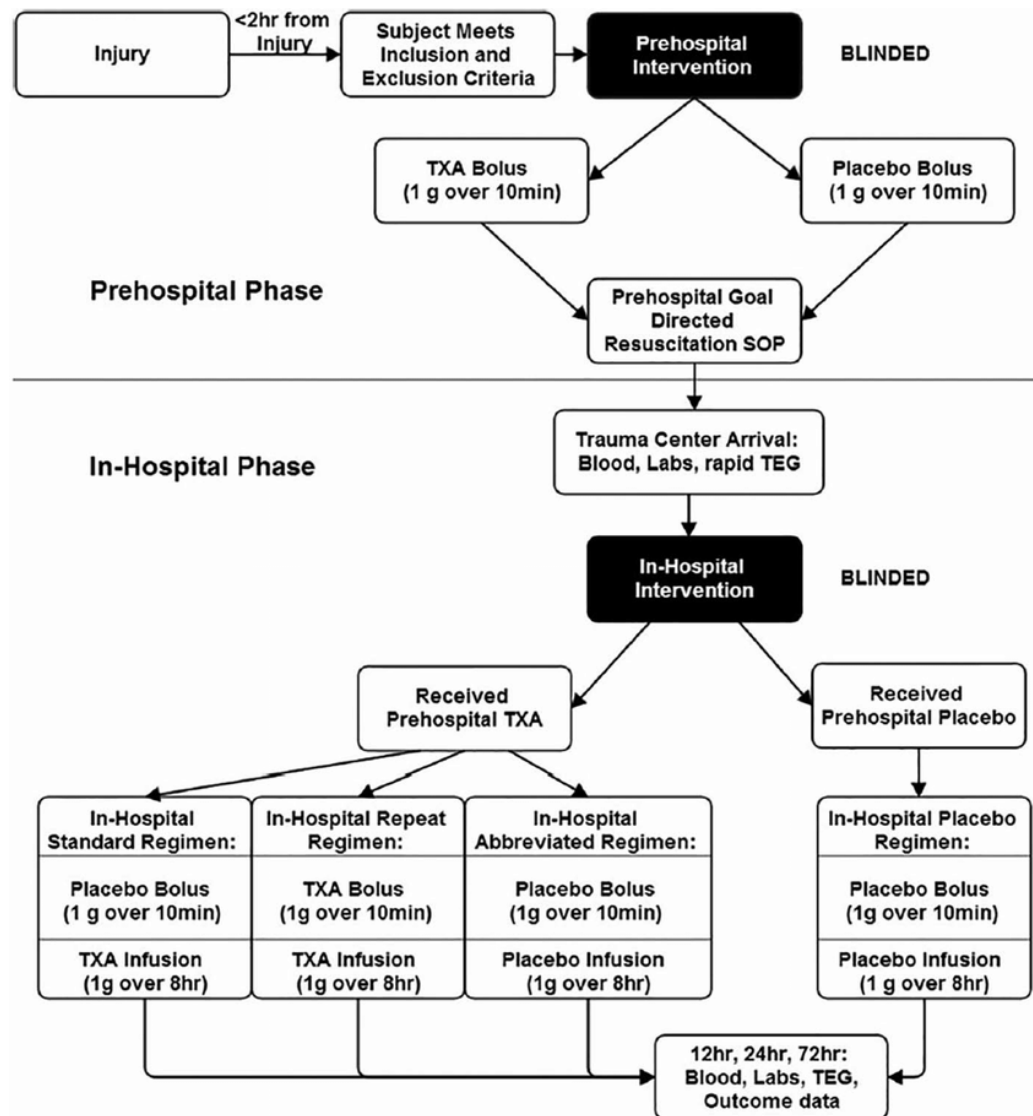
症例数: 927名

アウトカム: ランダム化42日以内の死亡

結果: 30日死亡において両群に有意な差はなかった

結論: 病前のTXAの早期投与開始は、30日死亡の改善には寄与しない
(1時間以内の早期投与や収縮期血圧が低い分では有効かもしれない)

STAAMP



病前にTXA 1gもしくはプラセボ投与

病着後は採血、TEGの結果を参考に、TXAの追加投与を行う
(ただし病前プラセボ群はプラセボ投与)

STAAMP

Figure 2. Survival and Subgroup Analysis for 30-Day Mortality

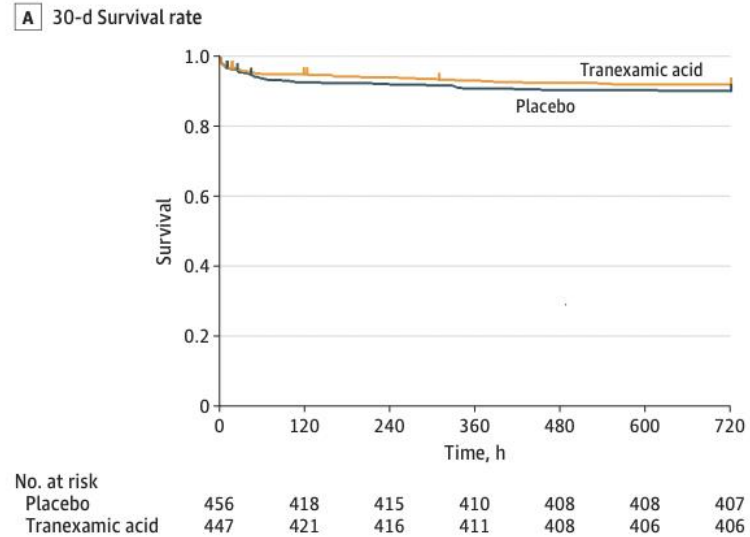


Fig2 . 病前からのTXA投与と30日後死亡率の関係

▶ TXA投与は死亡率を減らさず

Figure 3. Prespecified Tranexamic Acid Dose Response Analysis, Time to Intervention, and Shock Severity Post Hoc Subgroup Analysis for 30-Day Mortality

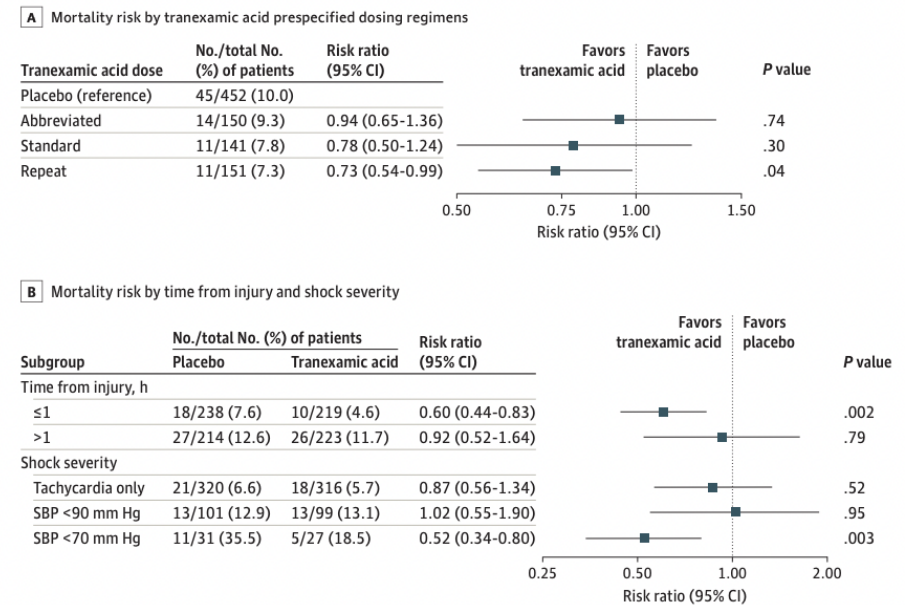


Fig3 . TXA投与量・タイミング、sBPと30日後死亡率のサブグループ解析

▶ TXA投与量が多く、早いタイミングであった群や、sBPが低かった群は低い死亡率と相関があった

外傷診療システムが整った状況では、重症例については、積極的なTXAの投与が有効な可能性がある

Introduction

- 防ぎうる外傷死の多くは出血により引き起こされるが、外傷性凝固障害によって増悪すると考えられる
- 受傷から3時間以内のTXAの投与は重症外傷または重症外傷が疑われる患者、軽症から中等症の外傷性脳損傷において、28日死亡率の減少を示した

Introduction

- CRASH-2やCRASH-3では、組織化された外傷治療システムが導入されていない地域での患者も対象であった
- 外傷治療システムが整った地域における病前からのTXA投与をSTAAMPで確認したが、その効果は示せず
- TXA投与のリスク・ベネフィットや、外傷治療システムが整った地域において、どのように治療戦略に組み込むかは定かではなく、その普及もまちまちである

Introduction

- CRASH trialにおいては28日を超えての生命予後や、機能予後に関しては明らかになっていない
- 外傷治療システムが整った地域における病前のTXA投与は、6ヶ月後の良好な機能予後につながるというのが本試験の仮説である。

Introduction

臨床試験	対象患者	TXA投与	結果
CRASH-2	多施設・外傷全般	病着	死亡率に差が出た
CRASH-3	多施設・頭部外傷	病着	死亡率に差は出ず (中等度以下であれば有用?)
STAAMP	Trauma center 外傷全般	病前	死亡率に差は出ず

**外傷診療システムが整った状況で病前からのTXA投与が、
機能予後にどういった影響を与えるかは不明**

Methods

Methods

- 二重盲検の多施設共同ランダム化比較試験
- オーストラリア・ニュージーランド集中治療医学会 (Australian and New Zealand Intensive Care Society; ANZICS) が主導し倫理審査委員会の承認を得た
- 独立したデータ・安全性モニタリング委員会が試験を監査し、296名、592名の28日間のフォローアップが終わった際に中間解析を行なった

Patients

■ inclusion

- 18歳以上の成人外傷患者
- 救急隊もしくは医師によって救急車や飛行機で搬送された
- COAST score 3点以上
- 受傷から3時間以内にTXAもしくはプラセボが投与できる

■ exclusion

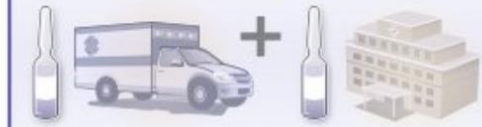
- 妊娠
- 高齢者施設に入居している
- 同意が得られない

対象患者

Tranexamic acid (N=657)



Placebo (N=643)



Before admission: 1-g intravenous bolus dose within 3 hr after injury
After admission: 1-g infusion over 8 hr

TXA 1gを10分で投与

生理食塩水 1gを10分で投与

TXA 1gを8時間で投与

生理食塩水 1gを8時間で投与

病前

病着

* COAST scoreについて

評価項目	数値	点数
挟まれ外傷	あり	1
収縮期血圧	< 100 mm Hg	1
	< 90 mm Hg	2
体温	< 35℃	1
	< 32℃	2
胸郭の変形	あり	1
腹骨盤部を含む損傷	あり	1

- 重症外傷の予測スコア
- 0-7点で高値であるほど重症な外傷を予測する
(本研究では3点以上をinclusionした)

(Resuscitation. 2011 Sep; 82(9): 1208-13. PMID: 21600687.)

Randomization

- コンピューターを用いてランダム化
- 国や地域、初診時のGCSが9点未満もしくは9点以上で層別化
- あらかじめTXAと生理食塩水のパッケージを作成
(参加者、投与者、その後の担当医は全て盲検化)
- TXA投与以外の治療は両群で変わりなし
- アレルギー、妊娠、緩和ケアへの移行、同意の撤回があれば、その患者は除外
- 入院後7日目に超音波検査でDVTのスクリーニングを行った

Outcome

■ Primary outcome

- Primary outcomeは、受傷6ヶ月後の良好な機能予後
- Glasgow Outcome Scale Extended (GOS-E)で評価
- 電話インタビューでフォローした

* GOS-Eについて

No	Name	Definition
8	より良い良好な回復	日常生活を送る上で問題になる頭部外傷がない。
7	より悪い良好な回復	受傷前と比較して50%以上の社会生活を送ることができる。
6	より良い中等度の障害	就労制限がある。受傷前と比較して50%以下の社会生活。
5	より悪い中等度の障害	就労できないもしくは就労支援が必要。
4	より良い重度の障害	8時間以上離床できるが、一人で旅行や買い物に行けない。
3	より悪い重度の障害	ほぼ毎日、家庭で過ごしにも他者の支援が必要になる。
2	植物状態	反応なし、会話できない。
1	死亡	

- 頭部外傷の予後評価で、よく用いられている
- 0-8点で高値であるほど良好な機能予後を示す (本研究では5点以上をカットオフとした)

(Journal of Neurotrauma. 1998 Aug 1;15(8): PMID: 9726257.)

Outcome

■ Secondary outcome

- Secondary outcomeは、24時間以内・28日以内・6ヶ月以内の死亡
- 死亡原因を出血、血管閉塞、多臓器不全、外傷性脳損傷、その他に振り分けた
- 死亡時及び退院まで、受傷から28日以内の敗血症の発生も、Secondary outcomeに含めた

Statistical analysis

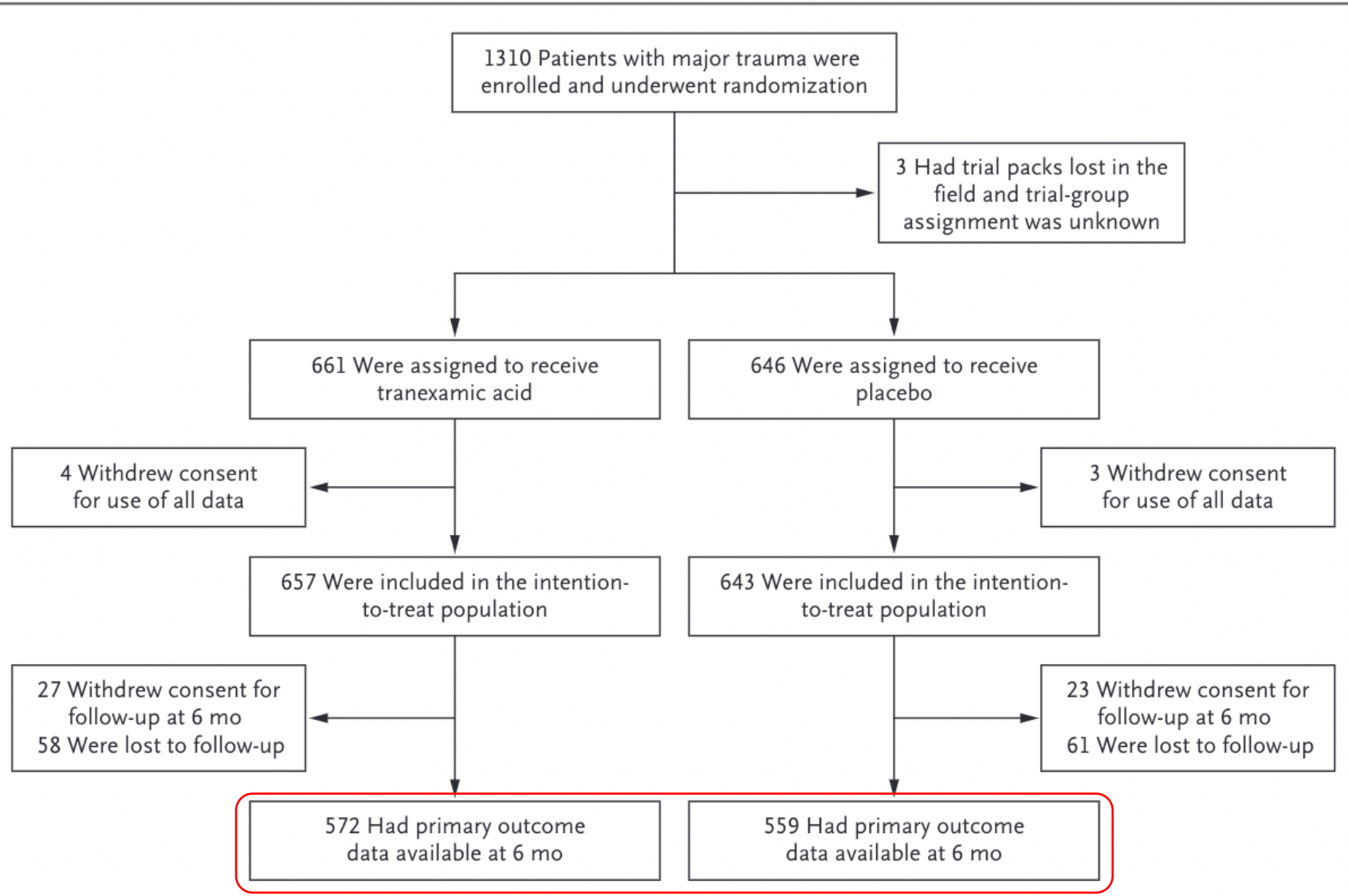
- 過去の研究を参考に9%の機能予後改善を仮定した
- 両側検定のP値を0.05、検出力が90%となるサンプルサイズを設定
- 1184名の予定であったが、2020年2月の時点で10%程度、フォローができていなかったため、1310名をリクルートした
- Primary outcomeについては、Intention-to-treat (ITT) 解析と per-protocol解析を行った
- ITT解析はランダム化された全ての患者を対象とし (試験参加への同意を得られなかったものは除外)、 per-protocol解析では、ITT解析で対象となった患者のうちランダム化後に除外されたり、TXAが2度投与できなかったものを除いたものを対象とした

Subgroup analysis

■ サブグループ解析

- 事前に以下のサブグループを定義した
- 50歳未満 or 50歳以上
- GCS 9点未満 or 9点以上
- 収縮期血圧75mmHg未満 or 76～89mmHg or 90mmHg以上
- 受傷機転 (鈍的 or 穿通 or 熱傷)
- 受傷から薬物投与までの時間
(1時間未満 or 1～2時間 or 2時間以上)

Results



- 2014年2月28日から
2021年9月21日までで
1310名の患者
- 15のEmergency service
と、
21の病院(オーストラリア、
ニュージーランド、ドイツ)
- ITT解析の対象となったのは
1300名
- Primary outcomeは87%の
1131名で測定できた

Figure 1. Randomization and Follow-up.
 In this pragmatic trial involving patients with major trauma, treating clinicians determined enrollment eligibility in the field, often under adverse conditions. Information on the numbers or reasons for nonenrollment was not collected.

Fig1 . Patient flow

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Tranexamic Acid (N = 657)	Placebo (N = 643)
Age — yr	44.1±19.7	44.2±18.9
Male sex — no. (%)	459 (69.9)	459 (71.4)
Mechanism of injury — no. (%)		
Blunt	610 (92.8)	588 (91.4)
Penetrating	44 (6.7)	55 (8.6)
Burn	3 (0.5)	0
Median initial heart rate (IQR) — beats/min†	110.0 (88.0–130.0)	109.0 (88.0–128.0)
Initial systolic blood pressure — no./total no. (%)		
≤75 mm Hg	246/639 (38.5)	248/626 (39.6)
76–89 mm Hg	218/639 (34.1)	197/626 (31.5)
≥90 mm Hg	175/639 (27.4)	181/626 (28.9)
Initial body temperature — °C‡	35.5±1.2	35.5±1.3
Initial Glasgow Coma Scale score — no./total no. (%)§		
<9	229/655 (35.0)	211/642 (32.9)
9 to 12	51/655 (7.8)	73/642 (11.4)
13 to 15	375/655 (57.3)	358/642 (55.8)
COAST score — no. (%)¶		
<3	4 (0.6)	4 (0.6)
3	247 (37.6)	268 (41.7)
4	251 (38.2)	237 (36.9)
5	122 (18.6)	106 (16.5)
6	33 (5.0)	28 (4.4)
Median Injury Severity Score (IQR)	29.0 (18.0–41.0)	29.0 (17.0–38.0)
Score >2 on the Abbreviated Injury Scale for head or neck — no./total no. (%)	263/643 (40.9)	236/626 (37.7)
Previous anticoagulant use — no./total no. (%)	15/584 (2.6)	17/545 (3.1)
Previous antiplatelet use — no./total no. (%)	46/581 (7.9)	36/546 (6.6)
Prerandomization red-cell transfusion — no./total no. (%)	230/655 (35.1)	238/642 (37.1)
Prerandomization plasma transfusion — no./total no. (%)	17/493 (3.4)	24/493 (4.9)
Time from injury to first dose of tranexamic acid or placebo — no./total no. (%)		
<1 hr	214/656 (32.6)	176/641 (27.5)
1 to <2 hr	297/656 (45.3)	329/641 (51.3)
≥2 hr	145/656 (22.1)	136/641 (21.2)

- 介入群とプラセボで、両群の患者背景に差はなかった
- 全体の38.3%でAIS 2以上の頭頸部外傷が含まれていた
- 90%以上が鈍的外傷で70%以上が収縮期血圧は90mmHg以下
- 半数以上がGCS13以上
- COAST 3-4が70%以上
- ランダム化前に35%以上が、赤血球の輸血を受けていた

Table S2: Additional characteristics of patients at baseline: risk factors for thromboembolism and thrombotic arterial occlusion, and pre-randomization blood product use

Characteristic	Tranexamic Acid (n=657)	Placebo (n=643)
Venous thromboembolism risk factors, no./total no. (%)		
Pelvic or lower limb fracture	373/631 (59.1)	353/606 (58.3)
Previous VTE	15/482 (3.1)	15/464 (3.2)
Family history of VTE	2/226 (0.9)	3/228 (1.3)
Oral contraceptive / hormone replacement	14/600 (2.3)	11/585 (1.9)
Malignancy	4/559 (0.7)	4/522 (0.8)
Smoker	165/468 (35.3)	178/447 (39.8)
Previous history of arterial thrombotic occlusion†, no./total no. (%)		
Previous acute myocardial infarction	13/582 (2.2)	10/552 (1.8)
Previous ischaemic stroke	4/585 (0.7)	5/553 (0.9)
Previous other thrombotic arterial occlusion	7/583 (1.2%)	6/548 (1.1%)
Pre-randomization receipt of blood products		
Red blood cells, no. (%)	230/655 (35.1%)	238/642 (37.1%)
Bags used*, median (IQR)	2.0 (1.0 to 2.0)	2.0 (1.0 to 2.0)
Prothrombin complex concentrate, no./total no. (%)	0/655 (0.0%)	1/642 (0.2%)
Fibrinogen concentrate, no./total no. (%)	1/655 (0.2%)	0/642 (0.0%)
Cryoprecipitate, no./total no. (%)	2/366 (0.5%)	0/368 (0.0%)

- 骨盤骨折や下肢の骨折は約60%
- その他血栓素因となりうる既往や薬剤の使用はわずかであった (喫煙者は40%弱)
- ランダム化前の輸血は赤血球が、ほとんどであった

Primary outcome

Outcome	Tranexamic Acid (N = 657)	Placebo (N = 643)	Risk Ratio or Hazard Ratio (95% CI) [†]
Primary outcome			
Survival with a favorable functional outcome at 6 months — no./total no. (%) [‡]	307/572 (53.7)	299/559 (53.5)	1.00 (0.90–1.12)

ITT解析ではPrimary outcomeに差はなかった

(TXA群で53.7%、プラセボで53.9% (リスク比 1.00, 95%CI, 0.90-1.12))

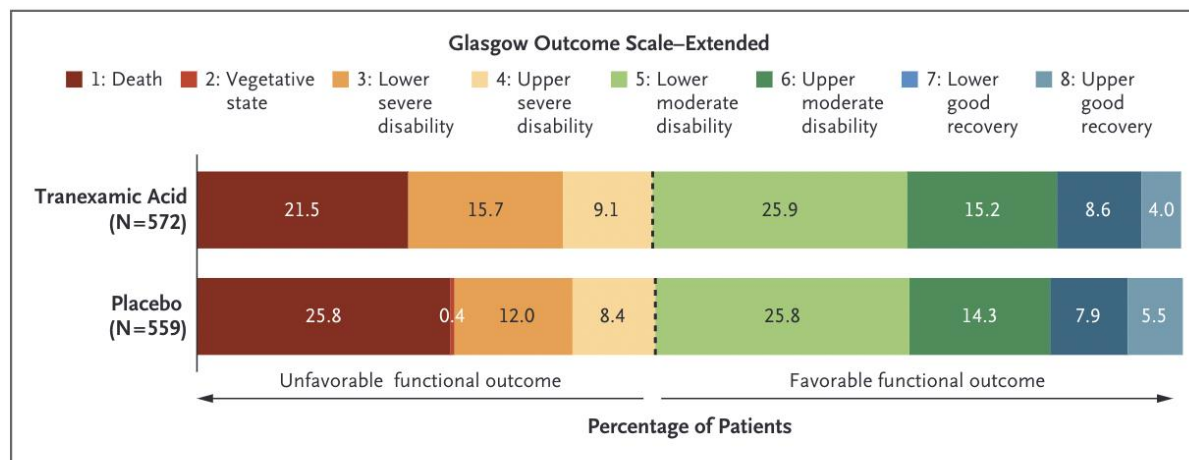


Figure 2. Levels on the Glasgow Outcome Scale–Extended (GOS-E) at 6 Months.

The GOS-E ranges from 1 to 8, with higher levels indicating better outcomes. The percentages represent the percentage of patients with each level. No patients in the tranexamic acid group had a GOS-E level of 2. The dotted line indicates the demarcation between death or survival with an unfavorable functional outcome (GOS-E levels of 1 to 4) and survival with a favorable functional outcome (GOS-E levels of 5 to 8). Results are shown without imputation; the results of an analysis that used imputation are provided in Figure S3 in the Supplementary Appendix. Percentages may not total 100 because of rounding.

Fig 2.

Primary outcomeの内訳 (TXAとプラセボで比較)

▶点線部分が良好な機能転帰を示す境界線

植物状態がTXA群ではないことがわかるが、

各スコアを比較しても結果に大きな差はない

Secondary outcome

Secondary outcomes			
Death — no./total no. (%)			
24 hr after injury	64/657 (9.7)	90/640 (14.1)	0.69 (0.51–0.94)
28 days after injury	113/653 (17.3)	139/637 (21.8)	0.79 (0.63–0.99)
6 mo after injury	123/648 (19.0)	144/629 (22.9)	0.83 (0.67–1.03)
Death within 6 mo after injury — no./total no. (%)§			
Due to bleeding	36/648 (5.6)	52/629 (8.3)	0.66 (0.43–1.01)
Due to vascular occlusion¶	2/648 (0.3)	0/629	—
Due to multiorgan failure	7/648 (1.1)	11/629 (1.7)	0.59 (0.23–1.52)
Due to traumatic brain injury	66/648 (10.2)	67/629 (10.7)	0.92 (0.65–1.29)
Due to other cause	7/648 (1.1)	10/629 (1.6)	0.65 (0.25–1.70)
Cause could not be classified	5/648 (0.8)	4/629 (0.6)	1.17 (0.31–4.37)
Vascular occlusive events — no./total no. (%)			
Deep venous thrombosis	100/657 (15.2)	80/641 (12.5)	1.22 (0.93–1.60)
Pulmonary embolism	43/657 (6.5)	45/641 (7.0)	0.93 (0.62–1.40)
Myocardial infarction	8/657 (1.2)	4/641 (0.6)	1.95 (0.59–6.45)
Ischemic stroke	19/657 (2.9)	14/641 (2.2)	1.32 (0.67–2.62)
Other arterial event	10/657 (1.5)	10/641 (1.6)	0.98 (0.41–2.33)
Any of the above	155/657 (23.6)	126/641 (19.7)	1.20 (0.97–1.48)
Sepsis — no./total no. (%)	226/657 (34.4)	198/641 (30.9)	1.11 (0.95–1.30)

- 24時間以内の死亡はTXAで9.7%
プラセボで14.1% (リスク比
0.69, 95%CI 0.51-0.94)
- 28日以内の死亡はTXAで17.3%
プラセボで21.8% (リスク比
0.79, 95%CI 0.63-0.99)
- その他の項目に関しては、
有意と言える差はなかった

Subgroup analysis

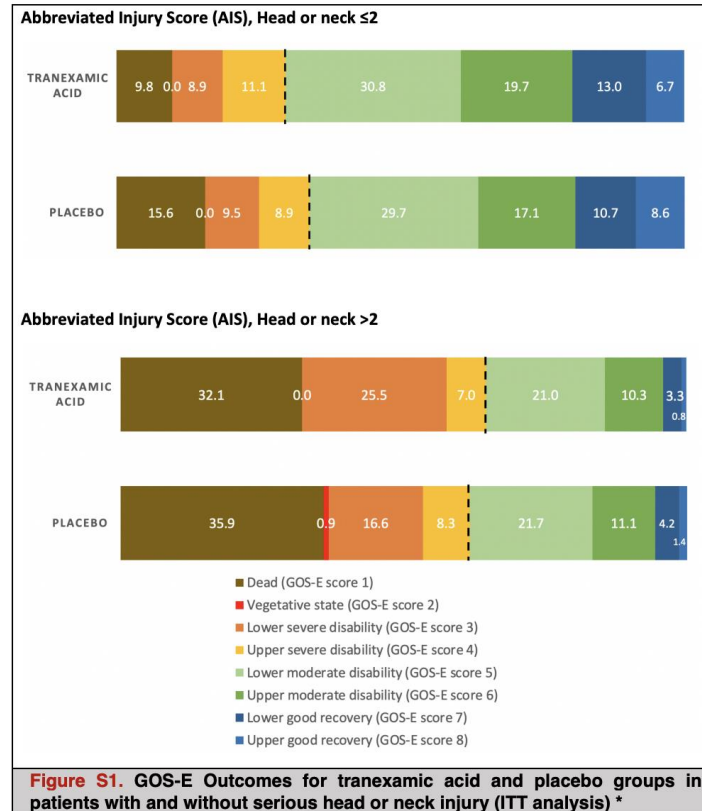


Fig S1. 頭部外傷の重症度で分けて解析

▶ いずれもTXA投与投与は機能予後改善と相関なし

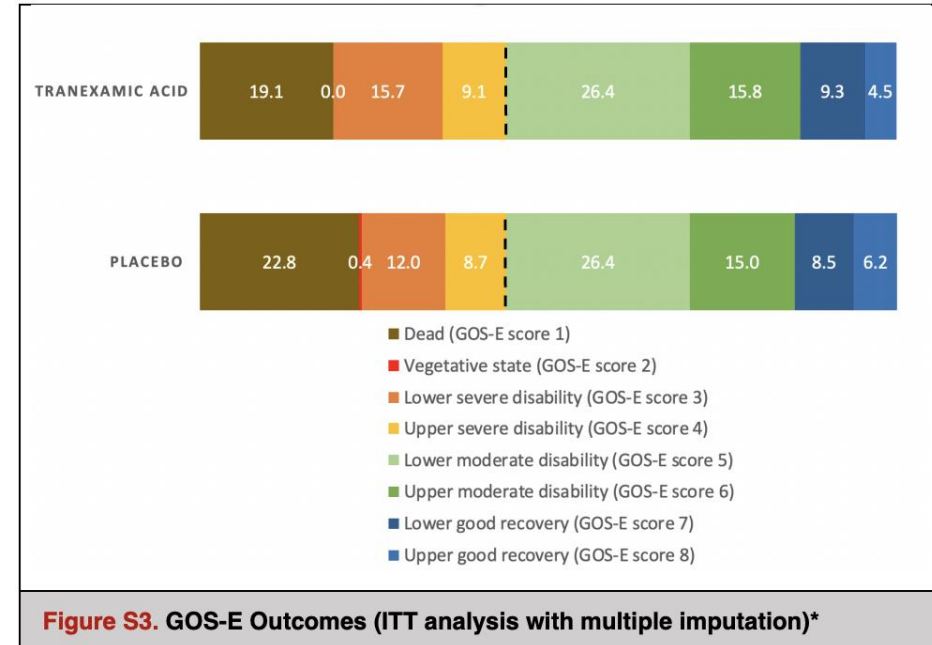


Fig S3. 欠損値に対処して解析

▶ 多重代入法を用いITT解析するもTXA投与は機能予後改善と相関なし

Subgroup analysis

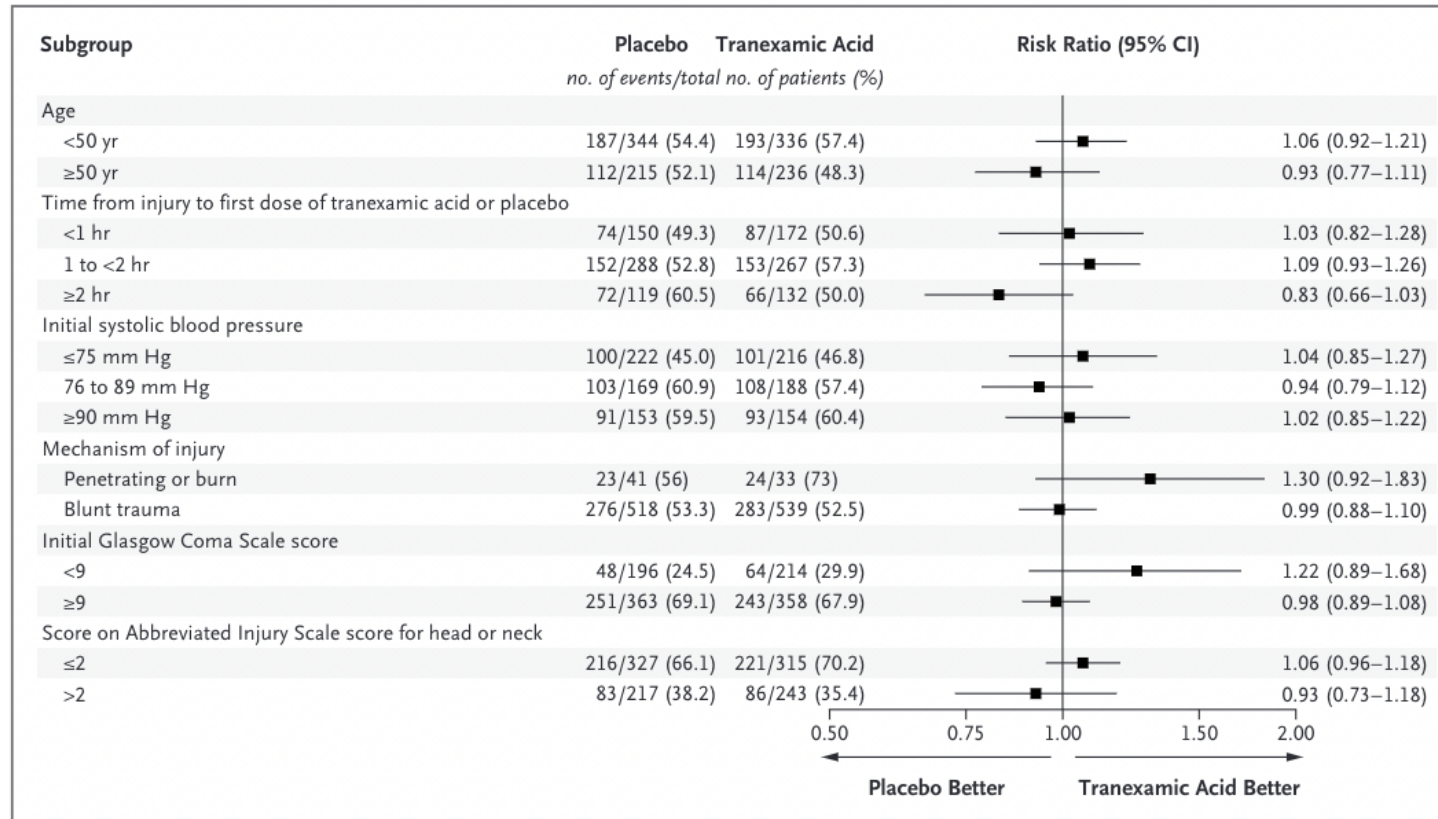


Figure 3. Subgroup Analyses of the Primary Outcome.

The primary outcome was survival with a favorable functional outcome at 6 months after injury, as assessed with the use of the GOS-E. Survival with a favorable functional outcome was defined as a GOS-E level of 5 (“lower moderate disability”) or higher. Scores on the Abbreviated Injury Scale range from 0 to 6, with higher scores indicating more severe injury. The comparison of scores on the Abbreviated Injury Scale for the head or neck region was performed as a post hoc analysis.

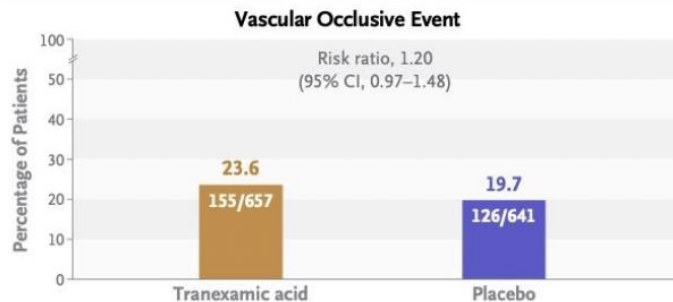
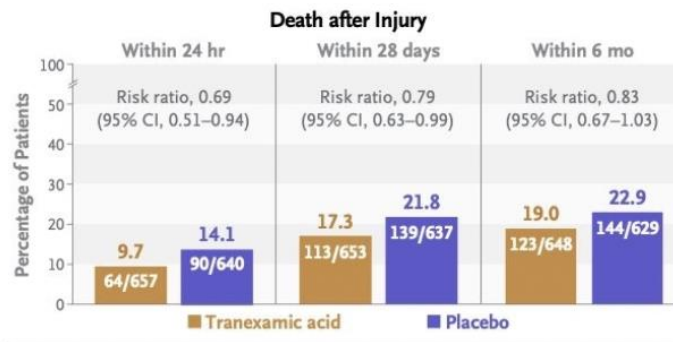
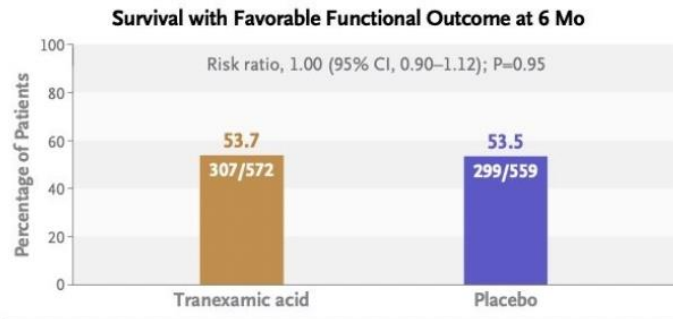
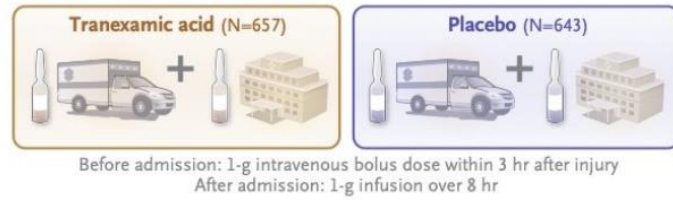
他のサブグループ解析でもPrimary outcomeに差が出た項目はなかった

Table S9: Reported adverse events* and serious adverse events††		
Type, n (%)	Tranexamic acid (n=657)	Placebo (n=643)
Number of reported adverse events	25	19
Number of people with a reported adverse event	16 (2.4)	8 (1.2)
Type of adverse events		
Seizures	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiac arrest	2 (0.3)	2 (0.3)
Postoperative bleeding	2 (0.3)	0 (0.0)
Ischemic limb	2 (0.3)	1 (0.2)
Ischemic gut	1 (0.2)	0 (0.0)
Decubitus ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)
Arrhythmia	1 (0.2)	1 (0.2)
Anaphylaxis	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematological	2 (0.3)	4 (0.6)
Respiratory failure	3 (0.5)	0 (0.0)
Neurological	1 (0.2)	4 (0.6)
Other organ dysfunction (liver, kidney)	5 (0.8)	0 (0.0)
Complication of procedure	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	3 (0.5)	4 (0.6)
Adverse event severity		
Mild	7 (1.1)	3 (0.5)
Moderate	8 (1.2)	7 (1.1)
Severe	6 (0.9)	5 (0.8)
Morbidity (increased hospital stay)	1 (0.2)	0 (0.0)
Life-threatening	3 (0.5)	4 (0.6)
Relationship to study drug		
Not related	20 (3.0)	13 (2.0)
Unlikely	4 (0.6)	6 (0.9)
Possibly	1 (0.2)	0 (0.0)
Probably	0 (0.0)	0 (0.0)
Definitely	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events qualifying as serious adverse events (SAEs)		
Cardiac arrest	2 (0.3)	2 (0.3)
HITS	0 (0.0)	1 (0.2)
Complication of procedure	0 (0.0)	1 (0.2)
Respiratory failure	1 (0.2)	0 (0.0)

Table S9 有害事象に関して

▶有害事象に関してもTXAとプラセボで差はなかった

Summary



- 病前からのTXA投与とプラセボを比較した (TXAが657名、プラセボが643名)
- 6ヶ月後の良好な神経学的予後は変わらなかった (リスク比 1.00; 95% CI.0.90-1.12)
- 24時間以内の死亡や28日以内の死亡については、統計学的には有意差を示した (リスク比 0.69; 95% CI.0.51-0.94, リスク比 0.79; 95% CI.0.63-0.99)
- 血栓イベントに関しては両群で発生率の差はなし (リスク比 1.20; 95% CI.0.97-1.48)

Discussion

Discussion

- 受傷後6ヶ月の良好な機能予後の割合に関しては、両群で統計学的に有意差はなかった
- 本試験では、TXAの治療が100名に行われる毎に、4名の生存が増えると考えられたがそれらは重度障害群に分類された
- 死亡率の改善にはつながりそうで既知の結果と同様であったが、
神経学的予後の改善にはつながらなかった
- TXAの投与が血栓症を増やすということも観測されなかった

Limitation

- Primary outcomeに関しては13%のデータ欠損があった
- 一部、プロトコールから逸脱した例があった
- 症例数が少なく穿通性外傷や、重篤な凝固障害をきたした外傷に対する効果を判定することができない
- TXAのdoseについては従来の研究を踏襲したが、これらが適切であるかは不明である

Conclusion

- 重篤な外傷性凝固障害をきたし得る患者群において、整備された外傷システムがある環境下では、TXAを1g静注後に8時間かけて1gを静注するというレジメンは、生命予後の改善には寄与する可能性があるが、6ヶ月後の神経学的予後の改善につながるかは不明である

批判的吟味

批判的吟味

■ 内的妥当性

- ランダム化/盲検化 ◎
- 介入 △ … TXAが6ヶ月後の機能予後に影響するかは微妙
- サンプルサイズ ◎
- フォローアップ率 △ … 13%欠損
- ベースラインの均等性 ◎
- 統計解析 ◎ (ITT解析、per-protocol 解析、他層別解析)

批判的吟味

■ 外的妥当性

- オーストラリアを中心に高度な外傷システムのある国から inclusionされている
 - 人種に関しては詳細な記載はない
 - 穿通性外傷は少なく、30%以上が病前に輸血を要する重症例
 - 患者の70%以上が収縮期血圧は90 mmHg以下
- 重症外傷に対するTXA投与の効果をみる研究としては妥当
(ただし、アジア人や日本の救急システムを考えると、外挿できるかどうかは微妙なところ)

私見

私見

- TXAが現在の用量で外傷に対して有効であることは、過去から現在の知見を踏まえて確認できつつある
- 外傷はheterogeneityが高くこういった疾患を対象とすべきか既存の臨床研究では明らかにならない可能性もある
- TXAについての大規模な臨床研究のコスト・ベネフィットをどう考えていくか注目していきたい

ご静聴ありがとうございました

