



図1 血栓形成と線溶活性化

t-PA：組織プラスミノゲンアクチベータ，PAI：プラスミノゲンアクチベータインヒビター（t-PAの阻止因子），VIIa：活性型第VII因子。以下サイトでカラー図を参照できる：<http://www.3nai.jp/weblog/archive/category3932.html>

ンと考えることができる。

線溶は、生体内においては形成された血栓を溶解するという観点から、生体防御反応的意味合いを有している。たとえば、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）においては、全身性持続性の著しい凝固活性化がみられて全身臓器の細小血管に微小血栓が多発するが、同時進行的に線溶も活性化して血栓が溶解してFDPやDダイマーが上昇する。この時の線溶活性化が適度であれば、まさに生体防御反応とすることができる¹⁾。

2. トラネキサム酸とは

トラネキサム酸（商品名：トランサミン）は、血中で分解されると、2分子のイプシロンアミノカプロン酸となり、両薬は同様の機序による抗線溶作用を有している（トラネキサム酸の方が強力である）。両薬はリジンと類似した構造を有し（リジン誘導体）、プラスミノゲンのリジン結合部位と結合して、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。また、本薬とプラスミノゲンの複合体は血中半減期が短いため連用するこ

とで血中プラスミノゲン活性が低下するが、このことも抗線溶作用機序となっている。

トラネキサム酸の血中半減期は、1～1.5時間であり、3～4時間以内で腎から排泄される（腎代謝）。換言すると、腎機能障害がある場合には、血中半減期が長くなることに注意が必要である。

トラネキサム酸の保険適応は、全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向、局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血、湿疹及びその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹における紅斑・腫脹・掻痒、咽喉頭炎・扁桃炎における咽頭痛・発赤・充血・腫脹、口内炎における口内痛及び口内粘膜アフタである。

トラネキサム酸は、内服薬、注射薬の両薬が存在するが、内服薬は外来治療用として用いて、注射薬は入院治療薬として用いることが多い。

3. 線溶活性化が原因の出血とトラネキサム酸

トラネキサム酸は止血剤としての印象が大変強く、実際に種々の出血に対して多少なりとも効果を発揮する可能性があるが、最も効果を発揮するのは全身性の線溶活性化が原因の出血である。た

表 1 線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針

-
1. 必須条件: TAT $\geq 20 \mu\text{g/l}$ かつ PIC $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ (※)
 2. 検査所見: 下記のうち 2 つ以上を満たす
 - 1) FDP $\geq 80 \mu\text{g/ml}$
 - 2) フィブリノゲン $< 100\text{mg/dl}$
 - 3) FDP/DD 比の高値 (DD/FDP 比の低値)
 3. 参考所見: 下記所見がみられる場合, さらに重症出血症状をきたしやすい.
 - 1) 血小板数低下 ($< 5 \text{万} / \mu\text{l}$)
 - 2) α_2 PI 活性低下 ($< 50\%$)
-

(※) この必須条件を満たす場合は典型例である場合が多い。TAT や PIC が、上記の 7~8 割レベルの上昇であっても、線溶亢進型 DIC の病態と考えられることもある。

例えば、線溶療法時の副作用としての出血、アミロイドーシスに線溶亢進病態を合併した場合の出血、線溶亢進型 DIC 時の致命的な出血、プラスミノゲンアクチベータ産生腫瘍、体外循環時の出血（線溶活性化病態となることが知られている）、先天性 α_2 プラスミンインヒビター欠損症における出血などである。

トラネキサム酸が、血友病における出血（関節内出血など）や、von Willebrand 病における出血（鼻出血など）の頻度を低下させる可能性があるが、過剰な期待を持たない方が良いと考えられる。血友病 A であれば第 VIII 因子製剤、血友病 B であれば第 IX 因子製剤、von Willebrand 病であれば DDAVP（デスマプレシン）や vWF を含有した第 VIII 因子製剤（商品名：コンファクト F）が基本的な止血治療法となる。

精査を行っても出血性素因が発見されなかった場合の種々の出血（鼻出血、紫斑など）に対しては、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム（商品名：アドナ）とともにトラネキサム酸が投与される場合がある。ただし、この場合も有効性に関して過剰な期待を持たない方が良い。また、血尿に対してトラネキサム酸を投与すると、凝血塊が溶解されにくくなり尿路結石の原因になることがあるため注意が必要である。

4. 線溶亢進型 DIC に対する トラネキサム酸投与の是非

まず、DIC に対する抗線溶薬の投与は原則禁

忌であることを強調したい。DIC における線溶活性化は、血栓を溶解しようとする生体の防御反応の側面もあり、これを抑制することは生体にとって不利益である。実際、DIC に対して抗線溶療法を行った場合に、全身性血栓症の発症に伴う死亡例の報告が複数みられる。

特に、敗血症などの重症感染症に合併した DIC においては、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（plasminogen activator inhibitor: PAI）が著増し線溶抑制状態にあるため、多発した微小血栓が残存しやすい病態である。このような病態に対して、抗線溶療法を行うことは理論的にも問題があり、絶対禁忌である。敗血症症例に対して抗線溶療法を行ったという臨床報告はみられないが、我々の検討によると敗血症 DIC と病態が近似した LPS 誘発 DIC モデルに対してトラネキサム酸を投与すると、臓器障害は著しく悪化し死亡率も高くなった。

一方、重症の出血症状をきたした線溶亢進型 DIC に対して、ヘパリン類の併用下にトラネキサム酸を投与すると、出血症状が劇的に改善することがあるのも事実である。ただし、線溶亢進型 DIC に対してトラネキサム酸が許されるのは、以下の条件が全て満たされている時に限定される。1) 線溶亢進型 DIC の診断が間違いなく（表 1）、重症出血のコントロールをできずに苦慮していること、2) 必ずヘパリン類（ダナパロイド、低分子ヘパリンなど）との併用下であること、3) 専門家に日々コンサルトできる状態にあること（誤った治療法は血栓症の副作用のため致命症

になることがある)。

なお、上記の条件を満たさない線溶亢進型DICに対しては、メシル酸ナファモスタット (商品名：フサンなど) の投与が無難である。実際、極めて重症でなければ、メシル酸ナファモスタットは有効である (高カリウム血症の副作用には注意)。

5. APLに合併したDICに対する トラネキサム酸投与の是非

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL) は、典型的な線溶亢進型DICを発症する。DICに対して適切な治療が行われないと、脳出血を含め、致命的な出血をきたしうる。

急性白血病の中でも、APLに合併したDICの特殊性として、all-trans retinoic acid (ATRA) による治療が行われることがある。ATRAは、APLの分化誘導としても有効であるが、APLに合併したDICに対してもしばしば著効する。しかも、APLの分化誘導に成功するよりも遥かに早く、DICの改善傾向をもたらすことも多い (1~2日くらいのこともある)。これに伴い、出血症状も速やかに消退することが多い。

APLにおいてDICを発症する原因は、他の白血病と同様に、白血病細胞中に含有されてい

る組織因子 (tissue factor : TF) による外因系凝固機序の活性化と考えられている。さらに、APLにおいて線溶亢進型DICを合併する理由は、APL細胞に存在するアネキシンIIの果たす役割が大きいと考えられている²⁾。アネキシンIIは、t-PAと、プラスミノゲンの両線溶因子と結合することが可能であるが、このことで、t-PAによるプラスミノゲンの活性化能が飛躍的に高まることが知られている。

大変興味深いことに、APLに対してATRAを投与すると、APL細胞中のTFが抑制されることに加えて、上記のアネキシンIIの発現も抑制される。このため凝固活性化と線溶活性化に同時に抑制がかかり、APLのDICは速やかに改善するものと考えられる²⁾。

ただし、ATRAによるアネキシンII発現の抑制は相当に強力であるらしく、APLの著しい線溶活性化の性格は速やかに消失する。APLに対してATRAを投与している場合に、トラネキサム酸を投与すると全身性血栓症や突然死の報告がみられる。APLに対してATRAを投与している場合には、トラネキサム酸は絶対禁忌である。

文 献

- 1) 金沢大学血液内科・呼吸器内科ブログ：血液・呼吸器内科のお役立ち情報。記事カテゴリ：播種性血管内凝固症候群 (DIC) (図解) より。 <http://www.3nai.jp/weblog/archive/category3932.html>
- 2) Menell, et al : Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med **340** : 994-1004, 1999.