

トラネキサム酸による催吐処置後に重篤な有害事象を 生じた犬2例並びに催吐処置アンケート調査

入江充洋^{1)†} 鷗 満²⁾ 伊藤良一²⁾ 三好拓馬¹⁾ 栗谷川優子¹⁾
藤木範之¹⁾ チェンバース ジェームズ³⁾ 内田和幸³⁾

- 1) 香川県 開業 (四国動物医療センター：〒761-0701 木田郡三木町池戸3308-5)
2) 大阪府 開業 (グレイス動物医療センター：〒546-0013 大阪市東住吉区湯里5-19-14)
3) 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室 (〒113-8657 文京区弥生1-1-1)

(2021年2月12日受付・2021年4月19日受理)

要 約

トラネキサム酸 (以下, 「TXA」) は, 本邦では安全性の高い催吐薬と認識されており, 犬の催吐薬として多く用いられている。しかし, TXA を用いた催吐処置後に重篤な有害事象を呈した2例を経験した。1例は投与数日後にショック状態となり死亡し, 病理組織学的検査により肺動脈血栓, 肝臓のび慢性うっ血及び腎臓にアミロイド沈着が認められた。他の1例は, TXA 投与後にてんかん重積状態を発症したが, 数日間の抗てんかん薬の投与にて改善した。そこで, TXA による催吐処置後の有害事象発生状況を把握する目的で, 臨床獣医師にアンケート調査を実施した。その結果, 15%の獣医師が有害事象を経験していた。最も多い有害事象は痙攣であった。

—キーワード: 有害事象, 犬, 催吐処置, トラネキサム酸。

-----日獣会誌 74, 503~507 (2021)

犬の誤食に対する治療として催吐処置を行うケースは多く, 本邦では催吐処置に用いる薬剤としてトラネキサム酸 (以下, 「TXA」) が使用されることがある [1-3]。TXA は, 抗プラスミン剤であり, フィブリンを分解するプラスミンの前駆物質であるプラスミノゲンをプラスミンに変換することを阻害する。これにより, プラスミンのフィブリンへの結合を阻害しフィブリンの溶解を抑制することにより線溶亢進による出血を抑える。重大な副作用として人ではショックや痙攣が指摘されている [4, 5]。

健康犬では投与後一過性の凝固亢進状態を示すが臨床症状は発症せず安全性の高い薬剤と認識されている [1-3]。

今回, TXA 投与後に重篤な有害事象を呈した2例を経験した。これらの症例を経験して, TXA 投与後の有害事象を把握する目的で, 国内の臨床獣医師に対してアンケート調査を実施した。

材料及び方法

症例1: フレンチブルドッグ, 不妊雌, 12歳4カ月齢。

プラスチック製玩具を誤食した疑いで催吐処置を目的に四国動物医療センターを受診した。術前の身体検査所見「体重7.5kg, 体温37.8℃, 心拍数110/分, 呼吸数30/分」に明らかな異常は認められなかった。術前の血液検査所見にも明らかな異常所見は認められなかった。静脈留置処置後にTXA (トランサミン10%, 第一三共(株), 東京) を, 50mg/kg 静脈投与した。5分後, 白い泡と誤飲した異物を2回にわけて嘔吐した。嘔吐後は, やや沈鬱状態を示していたがバイタルサインに異常は認められなかった。催吐処置後より食欲不振が持続し, やや沈鬱状態であったが, 3日後から食欲廃絶とのことで来院した。身体検査所見は, 「体重5.6kg, 体温36.4℃, 心拍数130回/分, 呼吸数40回/分」, 努力性呼吸, 重度脱水, 股動脈圧低下, CRTの延長, 外陰部から灰色粘稠性液体の排膿が認められた。血液検査所見を表に示す。点滴を中心とした治療を施すもTXA投与8日後には虚脱, 循環状態の悪化を生じショック状態と判断した。点滴処置を継続していたがTXA投与後2週間で死亡した。剖検では肉眼所見には明らかな異常所

† 連絡責任者: 入江充洋 (四国動物医療センター)

〒761-0701 木田郡三木町池戸3308-5 ☎087-864-4060 FAX087-864-4070 E-mail: mac@vet.ne.jp

表 血液検査所見

RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4.34	TP (g/dl)	4.8	Ca (mg/dl)	7.6
PCV (%)	28.9	Alb (g/dl)	1.3	P (mg/dl)	5.9
Hb (g/dl)	10.0	GIb (g/dl)	3.5	Na (mmol/l)	144
MCV (fl)	67.1	ALP (U/l)	344	K (mmol/l)	4.0
MCHC (g/dl)	34.6	ALT (U/l)	30	Cl (mmol/l)	122
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	598	AST (U/l)	38	pH	7.013
WBC (/ μl)	37,760	T-Bil (mg/dl)	0.2	pCO ₂ (Torr)	26.5
Segmented neutrophil (/ μl)	33,380	T-Cho (mg/dl)	405	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22.8
Lymphocyte (/ μl)	2,390	TG (mg/dl)	168	PT (sec)	9.0
Monocyte (/ μl)	1,940	Glu (mg/dl)	99	APTT (sec)	15.0
Eosinophil (/ μl)	0	GGT (U/l)	4	AT (%)	110
Basophil (/ μl)	40	BUN (mg/dl)	52.0	FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.5
CRP (mg/dl)	16	Cre (mg/dl)	1.49	TAT (ng/ml)	1.2

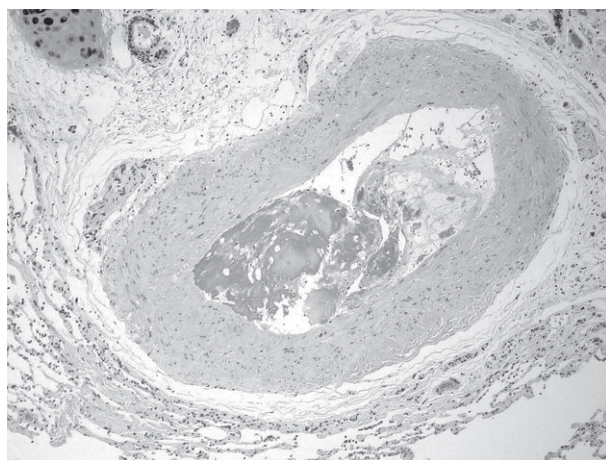


図1 肺の病理組織像

肺動脈枝の内腔にフィブリンを主体とする血栓形成が認められる。(HE染色 $\times 400$)

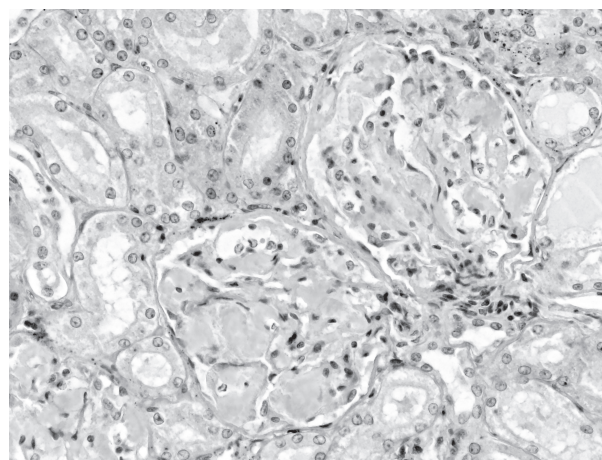


図2 腎臓の病理組織像

アミロイド沈着が糸球体を中心に認められた。(コンゴレッド染色 $\times 400$)

見は認められなかったが、病理組織学的に肺動脈血栓(図1)、肺の石灰沈着と限局性線維化、肝臓のび慢性うっ血、小腸の慢性腸炎、潰瘍性大腸炎に加えアミロイド沈着が糸球体を中心に認められた(図2)。

症例2: アメリカンコッカスパニエル, 不妊雌, 14歳8カ月齢。

体重9.9kg, 弁当のポリ容器を白米と一緒に誤飲した。TXA (パソラミン注, Meiji Seika ファルマ(株), 東京)を50mg/kg, 静脈投与すると催吐せず, 5分毎に計3回, 同量のTXAを静脈投与した。最後のTXA投与30分後に強直間代性痙攣が認められた。ジアゼパム(ホリゾン注射液10mg, 丸石製薬(株), 大阪)を1mg/kg, 静脈投与するも痙攣は改善せず, 引き続きフェノバルビタール(フェノバルビタール注射液100mg, 第一三共(株), 東京)を2mg/kg, 静脈投与するも痙攣は持続した。そこで, プロポフォール(プロポフォール1%静注50ml, 日工(株), 富山)を0.1~0.4mg/kg, 持続点滴し, マンニトール(20%マンニトール注射液, (株)陽進堂, 富山)を2mg/kg, 静脈投与に加え, プレドニゾロン(プ

レドニゾロン注射液, 日本全薬工業(株), 福島)を1mg/kg, 皮下投与したが, 痙攣は間欠的に3日間持続した。TXA投与4日目に強直間代性痙攣は認められなくなったが, 誤嚥性肺炎を発症し, アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム(オーグメンチン配合錠, グラクソ・スミスクライン(株), 東京)を30mg/kg/日とゾニサミド(コンセーブ錠, DSファーマアニマルヘルス(株), 大阪)を10mg/kg/日, 経口投与した。その後, 痙攣は認められなかった。

成 績

2016年7~12月に, (一社)日本臨床獣医学フォーラムレクチャーシリーズ四国, (公社)動物臨床医学研究所年次大会並びに大阪府獣医師会北河内支部講習会に参加の臨床獣医師250名に対して簡易的な質問用紙を配布しアンケート調査を実施した。調査内容は, 犬の催吐処置に用いる薬剤の種類, 催吐処置を実施する頻度, 催吐処置をした年齢, TXA投与後の有害事象経験の有無, 有害事象を経験した場合は状況を記載いただく簡単な内容

●犬の催吐処置に薬剤は何を使用していますか？
 過酸化水素水（オキシドール）
 トラネキサム酸
 食塩水
 吐根シロップ
 アポモルヒネ
 その他

●犬の催吐処置を行う頻度は？
 1週間に1回以上
 1週間に1回
 月に2～3回
 月に1回
 その他

●催吐処置する犬の年齢の比率を記載してください。
 1歳以内 およそ（ ）%
 1歳～8歳 およそ（ ）%
 8歳以上 およそ（ ）%

●催吐処置する犬の基礎疾患罹患率はおよそ何%ですか？
 およそ（ ）%

●トラネキサム酸（TXA）を催吐処置に使用する先生に伺います。
 TXA投与後に有害事象を経験されたことはございますか？
 ある（ ） ない（ ）

●TXA投与後の有害事象を経験された先生に伺います。
 有害事象について詳細に記載をお願いします。
 （ ）

図3 アンケート調査の内容

にした（図3）。

アンケートを配布した獣医師250名のうち162名(65%)より回答を得た。回答した獣医師は関西から中国・四国の獣医師がほとんどであった。催吐処置に用いる薬剤は、TXAが44%と最も多く、次いで過酸化水素水(24%)と続いた(図4)。重複使用ではTXAと過酸化水素水を症例によって使用するケースや、TXAで催吐しない場合に他の薬剤を使用するなどであった。催吐処置の頻度は、月に1回程度の実施が42%と最も多かった。

催吐処置を実施する症例の年齢は、8歳以上は10%以下であり、若齢犬に多い傾向があった。

催吐処置例で、基礎疾患を有する症例の比率は、10%以下と答えた臨床獣医師が半数以上(64%)を占めた。

TXA投与後の有害事象を経験した臨床獣医師は12名(15%)で、残る多くは有害事象を経験していなかった。有害事象の内訳として、死亡例が4例存在した。これらの死亡原因は不明であった。非死亡例の有害事象は15例存在し、その中で9例(60%)が痙攣であった。その他では、元気消失、食欲不振、嘔吐が継続するなどの

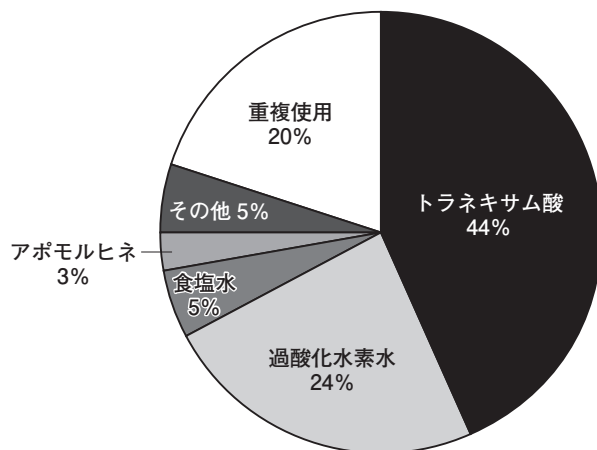


図4 犬の催吐処置で用いる薬剤の種類

症状であった。

考 察

TXAは、抗線溶作用を有しており、外傷患者の止血目的で使用される薬剤である[6]。嘔吐の副作用が認められることを利用して国内の犬の臨床では催吐目的で使用されることが多い。嘔吐のメカニズムはアポモルヒネとは異なりタキキニンニューロキニン1受容体を介することが報告されている[1]。

催吐目的で137頭の犬にTXA 50mg/kgを必要に応じて1～3回静脈投与することで94.2%の犬が嘔吐を引き起こしたと報告されている[3]。この報告での有害事象は137頭中2頭(1.5%)で、強直間代性痙攣と止血障害が認められたが治療により回復した。TXA投与後の副作用として血液凝固が亢進することが報告されているが、臨床問題にならず比較的安全的な薬剤とされている[1-3]。ただし、TXA投与後の重篤な副作用としてショック(一社)日本医薬情報センター：トラネキサム酸, JAPIC 医療用医薬品集2021, I巻, 2291-2293, 丸善出版, 東京, 2021)や、アナフィラキシーショックを呈した犬の1例が報告されている[7]。本研究の症例1はTXA投与後にショック症状を呈して死亡した。剖検にて肺動脈血栓、肝臓のび慢性うっ血及び腎臓の糸球体を中心に比較的軽度のアミロイド沈着が認められた。肺血栓症などの循環障害の形成メカニズムとしてTXA投与後に凝固亢進状態を示すことが知られていることから[1]、健康犬では問題ないものの、基礎疾患を有する症例や高齢犬では血栓形成を誘発する可能性が示唆された。血栓形成傾向にある症例へのTXA投与は血栓形成を誘発する可能性があることから使用上の注意も情報提供されている(トランサミン注インタビューフォーム, 第一三共(株), 東京)。以上のことから、症例1はTXAによって凝固亢進状態に陥り循環障害によるショック症状を引き起こしたと考えられた。肺動脈血栓症とTXA投与の因果関係は明確ではな

いものの、上記の可能性は十分に考えられた。

本症例は、老齢であり剖検で腎臓にアミロイドが沈着する基礎疾患が認められており、TXA投与前に明らかな臨床症状を呈していなかったが、血栓形成しやすい状態であったと考えられる。さらに、TXAはプラスミノゲン及びプラスミンがフィブリンに結合することを阻止する作用機序を持つため、凝固した血液が線溶することを阻止する。そこで、老齢や基礎疾患を有する症例では、体内で発生する血液凝固を安定化する方向に傾くのではないかと考えられた。これは、医学領域ではあるが、肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドラインに深部静脈血栓症の危険因子として明記されている（日本循環器学会ホームページ<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>）。（参照 2021-04-10）。

症例2はTXA投与後に痙攣重積が認められた。TXA投与後の痙攣は医学でも知られている[4, 5]。痙攣メカニズムは解明されていない。中枢神経系における主要な抑制性メディエーターであるイオンチャンネル型受容体のGABA受容体やグリシン受容体は抗痙攣薬の標的である[8]。TXAはGABA受容体やグリシン受容体のアンタゴニストであることが示されており、それらがTXA投与後の痙攣のメカニズムであると推測されている[9]。さらに、近年ではグルタミン酸トランスポーター3（興奮性アミノ酸トランスポーター3：EAAT3）活性がTXA投与によって有意に低下することで痙攣発作を誘発する可能性があることが報告された[10]。

今回、TXA投与後に重篤な有害事象を発症した2例を経験し、有害事象発生状況を把握する目的で簡易的なアンケート調査を実施した。その結果、TXAが最も多く催吐処置に用いられる薬剤であった。多くの獣医師は月に1回程度の催吐処置を実施しており、若齢犬や基礎疾患を有していない犬への処置が多いとの結果であった。TXA投与後の有害事象を経験した獣医師は15%のみで少なかった。これは、若齢や健康な犬が誤食し催吐処置を行うことが多いことが理由と考えられた。原因は不明であるが症例1と同様に4例の死亡例があることから、TXAによる催吐処置後の死亡率は高くはないが注意が必要であると考えられた。また、TXA投与後の非死亡有害事象は、痙攣が60%と最も多く発生した。TXA投与後は痙攣の発生も注意すべきと考えられた。以上の結果からTXAによる催吐処置は、てんかんやアミロイド沈着などの基礎疾患を有する症例や血栓形成傾向にある症例では有害事象を生じる可能性があること示唆された。

有害事象の発生率は、今回の調査では不明であるが、

発生率は低いものと予測された。

今後、症例を集積して基礎疾患と有害事象の関連や安全性の高いTXA投与法を確立する必要があると考えられた。

引用文献

- [1] Kakiuchi H, Kawarai A, Fujii Y, Aoki T, Yoshiike M, Arai H, Nakamura A, Orito K : Efficacy and safety of tranexamic acid as an emetic in dogs, *Am J Vet Res*, 75, 1099-1103 (2014)
- [2] Kelmer E, Segev G, Papashvilli V, Rahimi-Levene N, Bruchim Y, Aroch I, Klainbart S : Effects of intravenous administration of tranexamic acid on hematological, hemostatic, and thromboelastographic analytes in healthy adult dogs, *J Vet Emerg Crit Car*, 25, 495-501 (2015)
- [3] Orito K, Kawarai SA, Ogawa A, Nakamura A : Safety and efficacy of intravenous administration for tranexamic acid-induced emesis in dogs with accidental ingestion of foreign substances, *J Vet Med Sci*, 79, 1978-1982 (2017)
- [4] Lin Z, Xiaoyi Z : Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis, *Seizure*, 36, 70-73 (2016)
- [5] Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA : Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment, *Ann Neurol*, 79, 18-26 (2016)
- [6] CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T : The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial, *Lancet*, 377, 1096-1101 (2011)
- [7] Jin YC, Jung HK, Hyun JH : Suspected anaphylactic shock associated with administration of tranexamic acid in a dog, *J Vet Med Sci*, 81, 1522-1526 (2019)
- [8] Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA : Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors, *J Clin Invest*, 122, 4654-4666 (2012)
- [9] Kratzer S, Irl H, Mattusch C, Bürge M, Kurz J, Kochs E, Eder M, Rammes G, Haseneder R : Tranexamic acid impairs γ -aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures?, *Anesthesiology*, 120, 639-649 (2014)
- [10] Hyun JS, Soo YL, Hyo SN, Bon WK, Jung HR, Sang HD : Effects of tranexamic acid on the activity of glutamate transporter EAAT3, *Anesth Pain Med*, 31, 291-296 (2020)

Two Dogs with Serious Adverse Events After Emetic Treatment with Tranexamic Acid and an Adverse Event Questionnaire

Mitsuhiro IRIE^{1)†}, Mitsuru IKARUGA²⁾, Ryoichi ITOH²⁾, Takuma MIYOSHI¹⁾,
Yuko KURIYAGAWA¹⁾, Noriyuki FUJIKI¹⁾, Chambers JAMES³⁾
and Kazuyuki UCHIDA³⁾

- 1) *Shikoku Veterinary Medical Center, 3308-5 Ikenobe, Miki-cho Kita-gun, 761-0701, Japan*
- 2) *Grace Animal Medical Center, 5-19-14 Yusato, Higashisumiyoshi-ku, Osaka-shi, 546-0013, Japan*
- 3) *Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan*

SUMMARY

Tranexamic acid (TXA) is recognized as a highly safe emetogenic agent and is most commonly used for emetic treatment in dogs in Japan. However, we experienced two patients each with serious adverse events after TXA emetic procedure. One patient died of shock after the administration of TXA. Histopathological examination revealed thrombosis of the pulmonary artery, diffuse hepatic congestion, and renal amyloid deposition. The other patient developed status epilepticus after TXA administration, which improved with the administration of antiepileptic drugs for several days. A questionnaire was sent to clinical veterinarians to ascertain the occurrence of adverse events after TXA-induced emesis. The results showed that 15% of veterinarians had observed such adverse events. The most common adverse event was convulsion.

— Key words : adverse event, dog, emetic therapy, tranexamic acid.

† Correspondence to : Mitsuhiro IRIE (Shikoku Veterinary Medical Center)

3308-5 Ikenobe, Miki-cho Kita-gun, 761-0701, Japan

TEL 087-864-4060 FAX 087-864-4070 E-mail : mac@vet.ne.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 503 ~ 507 (2021)