

創洗浄の RCT 試験(FLOW)、NEJM,Dec.31,2015

西伊豆早朝カンファランス、西伊豆健育会病院 H28.1 仲田和正

A Trial of Wound Irrigation in the Initial Management of Open Fracture Wounds
NEJM,Dec31,2015

著者：The FLOW (Fluid Lavage of Open Wounds) Investigators

外傷患者が救急外来に来たとき、創傷を一体、どのように洗ったらよいのか、その RCT (randomized controlled trial) がついに NEJM, Dec31,2015 に掲載されました。

開放性骨折の洗浄には Stryker 社から Surgilav、Zimmer 社から Pulsavac という
高圧で傷を洗う使い捨て器具が販売されています (高価です)。

当院では、ER での外傷は水道水でジャカジャカ洗うか、生食のプラボトルで
用手的に圧をかけてビュービュー洗っていました。

油で汚染されている時は液体石鹼と水道水です。

この RCT (FLOW) での洗浄水は生食かオリーブ石鹼液 (4.5%) を使用して
おり水道水は使用していません。

水圧を高圧、中圧、低圧に分けて調べ、end point は 12 ヶ月以内の再手術として
います。

水道水が入っていないのはインドなんかだと滅菌が不十分だからかなあ
と思いました。中国人が日本の TV ドラマで、主人公が水道の蛇口からコップに
水を入れ、それを飲んだのを見て「えっ!!! 日本では水道水を飲めるの!!!」
と仰天したとのこと。我々としては「えっ!!! 驚くところ、そこ？」
という感じです。

北京大学医学部を卒業した研修の先生がいらしたのですが、中国では
皆いつでもどこでも平気でゴミを捨てるのだそうです。

そうしないとゴミ回収の人の仕事がなくなるからです。

同級生は大学の教室の床にも平気で痰を吐いていたそうです。

この FLOW 試験、最大のポイントは「へっ!!!」と驚きの次の 2 点です。

- ・洗浄の水圧 (高、中、低) と再手術率の間に相関はない!
- ・石鹼で洗うと生食で洗うより再手術率が高くなる!

つまり、「創はふつうに生食でタラタラ洗えばよい、開放創 1 cm 以下なら
生食 3ℓ、1 cm 超えていれば 6ℓ で洗浄です。石鹼の使用はやめておきましょう。」
ということです。

外科、整形外科分野でこういった大規模ランダム試験は大変少ないのです。Expert opinion が幅を利かせる所以（ゆえん）です。以前、The Lancet、Sept.22,2012,に「筋骨格系外傷治療の進歩と未来」(Advances and Future Directions for Management of Trauma Patients with Musculoskeletal Injuries) という総説がありました。

その中で整形外科のランダムトライアルの多くはサンプル数が少なく、質が低いと嘆いていました。

トライアルの平均症例数は 80 程度のことが多いというのです。ましてや 30 例以下で t 検定を使うようでは全く話になりません。

整形のランダムトライアルのうち 8 割以上は、サンプル数が少ない、割り付けの隠匿 (allocation concealment) が不十分、アウトカムの第三者評価 (independent assessment) がないなど、方法論的に問題があるというのです。

そしてお手本の RCT として挙げていたのが、本日のこの 2280 例を集めた FLOW 試験 (Fluid Lavage of Open Wounds) と、1226 症例を集めた SPRINT 試験 (the Study to Prospectively evaluate Reamed Intramedullary Nails in Tibial fractures) でした。

このくらいの十分な症例数がなければ (well-powered でないと) 良い、悪いは言えないというのです。

そういえば、薬屋さんの製品説明会で出てくる RCT もひどい時は十数例、よくてせいぜい 100-200 例位のことが多いよなと思いました。

FLOW (Fluid Lavage of Open Wounds) ってどういう試験だろうとずっと思っていたのですが、この NEJM Dec.31,2015 に FLOW 試験の最終報告を発見し、「これだったのかあ」と旧友を見つけたようで嬉しくなった次第です。

この FLOW 試験のスポンサーは米国国防省 (the U.S. Department of Defense) と、Canadian Institutes of Health Research です。

2009 年から 2013 年までカナダの McMaster 大学 (臨床疫学、EBM 発祥の地です) が音頭をとり (他に言い方があるかなあ、あ、そうだ、言い出しっぺ)、米国、カナダ、オーストラリア、ノルウェイ、インドの 41 施設、18 歳以上の手術を要する四肢開放性骨折 (骨盤、体幹、手を除く) 2280 例の蓄積を目標として当初開始されました。

開放性骨折の創洗浄には 3 種類の水圧 (20psi 以上、5-10psi、1-2psi) と、2 種類の洗浄液 (生食と 4.5% オリーブ石鹼) の組み合わせの 6 群で、2-by-3 factorial design (要因デザイン) と言うのだそうです。抗菌薬投与は標準化し、洗浄液は Gustillo1 型 (皮膚開口 1 cm 未満のもの)

には 3ℓ、Gustillo2 型（皮膚開口 1 cm 以上で皮膚挫滅、筋挫傷を伴う）と Gustillo3 型（広範な筋肉断裂、挫滅かそれ以上のもの）は 6ℓ で洗浄しています。

当初、2280 例を目標として 2009 年に開始したのですが、「すごいなあ」と思うのは、2013 年 1 月の段階で、フォローアップ患者の 10% がいなくなるとして、Type 1 error（第 1 種過誤、 α エラー：真実を見落とすエラーのこと）を 0.05 に維持する為、更に 2551 例まで症例を増やしたというのです。小生なら「まあ、いいかっ」とそのまま進めてしまうところです。

石鹼は Castile soap と言ってオリーブ油から作る石鹼を使用しています。Castile というのはスペイン中部にあった王国（トレドのあたり）です。Castle（城砦）と同じ語源で、この地方に多くの城があったためこういう地名なのだそうです。日本のカステラはポルトガルから伝わりましたが、この castile が語源とのことです。ポルトガル本国には現在、カステラと同じ菓子は無いそうです。

カステラはどうもラーメンみたいに日本に伝わってから独自に進化してしまっただけです。昔、北京の北京飯店（ホテル）に泊まった時、受付の方が日本留学経験者で「日本の味噌ラーメンをもう一度食べたい」と言っていました。小生も北京のラーメンより日本のラーメンの方がよっぽどうまいと思いました。

以前、ポルトガルに旅行に行った方から金平糖をお土産に頂き大変驚きました。ポルトガルでは Confeito というのだそうで、日本のと全く同じものでした。ポルトガル伝来とは聞いていましたが数百年の歳月を隔てて同じ物がポルトガルと日本にあることに感動でした。宣教師のフロイスがガラスの瓶に入った confeito を織田信長にプレゼントしています。

まず創洗浄の水圧ですが、高圧群での再手術率は 13.2%（109/826 例）、中圧群で 12.7%（103/809 例）、低圧群で 13.7%（111/812 例）と、有意差がなかったのです。今まで、高圧で洗い流した方が感染は少ないはずだと思い込んでいたので、何事もやってみなければわからぬものだなあとつくづく思いました。

なぜ、高圧洗浄が低圧と変わらないのかはよくわかりません。実験では高圧洗浄は細菌除去には確かに有用ですが、骨へのダメージ、軟部組織内や髄腔内への細菌の圧入、stem cell が骨芽細胞に分化せず脂肪細胞に変化してしまうことなどが考えられるのではないかとのことです。

一方、汚染創に対する石鹼の使用ですが、石鹼群は 1229 例中 182 例（14.8%）が再手術、生食群は 1218 例中 141 例（11.6%）が再手術でこれは有意差が

あります。つまり石鹸で洗うと再手術率が高くなるのです。

石鹸群のハザード比 (hazard ratio) は 1.32 ; 95%CI,1.06-1.66 : P=0.01 です。ハザード比 (hazard ratio) が 1.32 とは石鹸で洗うと生食に比べ再手術が 32%増加するという意味です。

そして 95%CI,1.06-1.66 : P=0.01 とは、同じ試験を何度繰り返しても 95%の確率でハザード比が 1.06 から 1.66 の間に収まる、つまり再手術率は 6%から 66%増加のどこかに危険率 0.01 で収まり間違いなく再手術が多くなるということです。

なぜ石鹸で洗うと再手術率が高まるのかですが、動物実験では、石鹸洗浄と生食洗浄で緑膿菌はそれぞれ 13%と 29%に減少します。

しかし 48 時間後、石鹸洗浄群は緑膿菌が 120%に増加、生食群は 68%だったとのことです。

ブドウ球菌のラット大腿骨実験では抗菌溶液で host-tissue への毒性と組織壊死で細菌の rebound が起こるのではないかとしています。

この FLOW 試験のサブグループ解析もありますが、サブグループ解析は、対象からある因子を持ったグループだけを更に抜き出して解析します。すると母数が少なくなりランダム化の意味がなくなってきます。すると第 1 種過誤 (α エラー : 「あ」わてんぼうのエラー、つまり真実を見落とす) も、第 2 種過誤 (β エラー : 「ぼ」んやりのエラー、つまり誤りを見過ごす) も増えてしまいます。

というわけで、サブグループ解析は話半分、眉唾位に思った方が良いので、ここでは触れません。

名郷直樹先生によると α エラーは「あ」わてんぼうのエラー、 β エラーは「ぼ」んやりのエラーと覚えよとのことです。

大規模 RCT で明らかになるのはせいぜい多くて 2 つか 3 つ位で、そういくつも知見が得られるわけではありません。

というわけで、本日、記憶すべき 2 点の「怒涛の反復」です。

- ・洗浄の水圧 (高、中、低) と再手術率の間に相関はない!
- ・石鹸で洗うと生食で洗うより再手術率が高くなる!

つまり、「創は生食でタラタラ洗えばよい、開放創 1 cm 以下なら生食 3ℓ、1 cm 超えていれば 6ℓ で洗浄です。石鹸の使用はやめておきましょう。」これだけ覚えておきましょう。