|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

|  |
| --- |
| [idaten:010821] 創洗浄のRCT試験（FLOW)、NEJM,Dec.31,2015,　西伊豆　仲田和正  |

 |

|  |
| --- |
|  |

 |
|  |  |
|

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

 |
|  | qdhqp098@ybb.ne.jp  |

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　仲田和正　H28.1
A Trial of Wound Irrigation in the InitialManagement 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鹸と水道水です。
  このRCT（FLOW）での洗浄水は生食かオリーブ石鹸液（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です。我々としては「えっ！！！驚くとこ、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、「創はふつうに生食でタラタラ洗えばよい、開放創1㎝以下なら生食3ℓ、1㎝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。」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て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（independentassessment）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％オリーブ石鹸）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㎝未満のもの）には3ℓ、Gustillo2型（皮膚開口1㎝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。
 石鹸はCastile soap と言ってオリーブ油から作る石鹸を使用しています。
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ないそうです。
 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ようです。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、汚染創に対する石鹸の使用ですが、石鹸群は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㎝以下なら
生食3ℓ、1㎝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。

　　　　　　　西伊豆健育会病院　　仲田和正