

氏名	前本 遼
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 859号
学位授与年月日	令和 6年 2月 26日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	術中創洗浄におけるヨードホール水溶液と生理食塩水の手術部位感染低減効果の比較に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 佐田 尚宏 (委員) 准教授 笹原 鉄平 准教授 小山 寛介

論文内容の要旨

1 研究目的

外科周術期成績を改善するために、手術部位感染 (Surgical site infection, SSI) を減少させることは重要である。SSI 予防のガイドラインとして、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) が発表しているガイドラインは最も普及しており、信頼性も高い。CDC の SSI 予防ガイドラインの推奨は、周術期を通して術前・術中・術後管理に大別されている。創洗浄は術中処置の一つであり、閉創時の皮膚縫合前に行う切開創の皮下組織洗浄で、簡便に行うことができる。複数の Meta-analysis で創洗浄が SSI 発生率を低減させると報告されている。創洗浄には生理食塩水やヨードホール水溶液(いわゆるイソジン液)を用いることが多いが、どの溶液を用いて創洗浄を行うべきかについては、研究結果が同一ではなく結論が得られていない。

CDC の SSI 予防ガイドラインでは、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄を推奨しているが、根拠となっている文献にはいくつか問題がある。まず、今から 40 年以上前の研究であり、全ての症例が開腹手術で行われており、現在の低侵襲手術が主流となっている状況とは異なっている。続いて、対象手術の汚染度が均一ではない。さらに、SSI の判定基準が統一されていない。また統計学的知見に基づいた必要症例数の算定がなされていない、などが挙げられる。以上から、ヨードホール水溶液による創洗浄は、エビデンスレベルの低い推奨となっている。これらの問題点を解決し、現在の消化器外科診療で実践すべき創洗浄に関する質の高いエビデンスを確立するために、前向きな Randomized controlled trial(RCT)を計画し実施した。

2 研究方法

ヨードホール水溶液を用いた創洗浄が生理食塩水を用いた創洗浄よりも切開創 SSI の発生率を有意に低減させる、という仮説に立ち、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の、生理食塩水を用いた創洗浄に対する優越性試験とした。

対象は、自治医科大学附属さいたま医療センター一般・消化器外科において、食道、胃、十二指腸、小腸、結腸・直腸、肝臓、胆道、膵臓に対する待機的な準清潔創の消化器外科手術を受け

る患者とした。皮膚縫合前の皮下組織創洗浄を、ヨードホール水溶液で行う群と、生理食塩水で行う群の2群に分け、研究参加者はランダムに1:1で割り付けられる。ヨードホール水溶液群は創洗浄を10%ヨードホール水溶液40mLで1分間行い、生理食塩水群は生理食塩水100mLで1分間行う。創洗浄以外の周術期感染対策は、両群ともCDCのSSI予防ガイドラインで推奨されている項目を実施した。2017年度、当科で生理食塩水を用いた創洗浄を行っていた時の切開創SSI発生率は9.4%で、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄によって切開創SSI発生率を半減させる(4.7%)と仮定し、必要症例数は930例と算出した($\alpha=0.05$ 、検出力80%)。脱落を20例と予測し、最終的に必要症例数は950例とした。

主要評価項目は、術後30日以内の切開創SSIの発生率とした。主要評価項目の解析は、intention-to-treat (ITT) セットを用いて行い、合わせてper-protocolセットでも解析を行った。ITTセットはランダム化され、2群に割り付けられた後、プロトコルに沿って手術を受けた研究参加者と定義した。per-protocolセットはITTセットの中で適格基準から逸脱する症例(準清潔創手術でなかった、術後30日のフォローアップを達成できなかった、など)を除外した集団とした。

3 研究成果

2019年6月1日から2022年3月11日までの期間、1384例の適格性を検討し、950例(ヨードホール水溶液群477例、生理食塩水群473例)を登録した。9例(ヨードホール水溶液群4例、生理食塩水群5例)で手術が施行されなかったため、941例(ヨードホール水溶液群473例、生理食塩水群468例)をITTセットとした。ITTセットから術式変更などで創分類が変更になった34例(ヨードホール水溶液群17例、生理食塩水群17例)を除外した907例(ヨードホール水溶液群456例、生理食塩水群451例)をper-protocolセットとした。

ITTセット、per-protocolセットともに、患者背景(性別、年齢、American Society of Anesthesiologists、Body mass index、血清アルブミン値、併存疾患、手術部位、腹腔鏡手術の割合、創の汚染度)に差はなかった。

ITTセット941例中60例(6.4%)に切開創SSIが発生した。術後30日以内の切開創SSI発生率は、ヨードホール水溶液群で7.6%、生理食塩水群で5.1%(リスク差0.025(95%信頼区間-0.006~0.056)、リスク比1.484(95%信頼区間0.9~2.448), $P=0.154$)だった。

また、per-protocolセット907例中57例(6.3%)に切開創SSIが発生した。術後30日以内の切開創SSI発生率は、ヨードホール水溶液群で7.7%、生理食塩水群で4.9%(リスク差0.028(95%信頼区間-0.003~0.006)、リスク比1.557(95%信頼区間0.94~2.645), $P=0.108$)であった。ITTセット、per-protocolセットともに、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の生理食塩水を用いた創洗浄に対する切開創SSI発生率の低減効果の優越性は認めなかった。

4 考察

過去のRCTで問題となっていた、低侵襲手術、対象症例の汚染度の不統一、SSIの判定基準、統計学的な処理について、本研究では厳格に対応した。消化器外科領域の手術の中で最大の割合を占める待機手術、準清潔創手術、に対象を限定し、これらの症例の中での明確なエビデンスの確立を目的として、RCTを実施した。

ITT セット、per-protocol セットともに、ヨードホール水溶液による創洗浄と生理食塩水による創洗浄で切開創 SSI 発生率に有意差はなく、ヨードホール水溶液による創洗浄の優越性は証明されなかった。

近年、先進国では消化器外科手術の約 7 割が腹腔鏡下やロボット支援などの低侵襲手術で行われているが、本研究での腹腔鏡下手術の割合は 69.6% でほぼ同等の比率となり、対象疾患などの患者背景因子を含め、現代の消化器外科診療を正確に反映している。症例選択は厳正な選択・除外基準に従っているため、ITT セットで 98% が準清潔創手術となり、極めて均一な症例に対して介入を行うことができた。創洗浄以外は CDC の SSI 予防のガイドラインに従って周術期感染対策を行ない、SSI の診断も CDC の診断基準を適用した。以上から本研究は、現在の SSI 予防の各種ガイドラインの元となったエビデンスレベルが低い研究の諸問題を解決し、得られた結果のエビデンスレベルは非常に高いと考えている。

生理食塩水を用いた創洗浄は、汚染した組織や代謝による老廃物、滲出液などを除去し、物理的に菌量を低下させる効果がある。一方、10%ヨードホール水溶液を用いた創洗浄は、抗菌作用が付加されることで切開創 SSI 発生率が低減されることが予測されたが、本研究では証明できなかった。基礎研究では *in vitro* の実験で、ヨードホールの抗菌活性は、血液や脂肪織、グローブのパウダーが存在する状況で低下することが報告されている。実際の手術でこのような要因を完全に取り除くことは困難で、これらの要因がヨードホール水溶液による切開創 SSI の低減効果を制限した可能性が考えられる。また臨床研究では、小児の脊椎手術（清潔創手術）で、0.35%ヨードホール水溶液を用いて創洗浄する群と生理食塩水を用いて創洗浄をする 2 群を設定し、それぞれの群で創洗浄前に創から培養を採取した後、各々の溶液を 3 分間浸透させ、さらに 2L の生理食塩水で洗浄した後、再度創の培養を行い、創洗浄前後の創の培養陽性率を比較した研究が行われている。創洗浄前後の培養陽性率は 0.35%ヨードホール水溶液を使用した群で各々 18%、16%、生理食塩水を使用した群では 17%、18% で、両群に差は認めず、0.35%ヨードホール水溶液を用いた創洗浄と生理食塩水を用いた創洗浄の抗菌作用は同等である可能性を示している。術中の創の培養陽性率は切開創 SSI の発生率と相関することが報告されており、この臨床研究で使用されたヨードホール水溶液の濃度は 0.35% で本研究との違いはあるが、本研究の結果を間接的に説明できる内容と考えられた。

5 結論

ヨードホール水溶液を用いた創洗浄は生理食塩水を用いた創洗浄より有意に切開創 SSI 発生率を低減すると仮定した RCT を計画し、実施したが、優越性は証明できなかった。

論文審査の結果の要旨

前本遼氏は、本学さいたま医療センター在職中(2018 年 4 月～2022 年 3 月)に、外科領域で広く行われている創洗浄について問題意識を持ち、当時さいたま医療センターでは生理食塩水で創洗浄を行っていたが、米国 CDC から出版されている SSI 予防ガイドライン(以下、CDC ガイドライン)ではヨードホール水溶液による創洗浄を推奨していることに着目し、「ヨードホール水溶液

を用いた創洗浄が生理食塩水を用いた創洗浄よりも切開創 SSI の発生率を有意に逡減させる」という仮説を検証する目的で、生理食塩水による創洗浄とヨードホール水溶液による創洗浄を 2 つのアームとしての前向き randomized controlled trial(RCT)を計画した。その RCT の計画概要については、BMJ Open 誌に報告し(BMJ Open 2021;11:e051374)、必要症例数の算出方法を含めて、科学的意義が評価されている。

RCT はさいたま医療センターで 2019 年 6 月～2022 年 3 月までの期間に行われた外科手術を対象とし、1,384 例の適格性を検討、950 例を登録した。そのうち 9 例で手術が実施されなかったため、941 例を ITT セット、術式変更などで創分類が変更になった 34 例を除外した 907 例を per-protocol セットとして解析を行った。両セットとも患者背景には差を認めなかった。ITT セット 941 例中 60 例(6.4%)に、per-protocol セット 907 例中 57 例(6.3%)に切開創 SSI が発生したが、いずれの解析でもヨードホール水溶液群、生理食塩水群で切開創 SSI 発生頻度に有意差を認めなかった。

CDC ガイドラインの根拠としての臨床試験は、対象症例の汚染度の不統一、SSI の判定基準、統計学的処理等に問題点が指摘され、近年低侵襲手術が普及してきたことによる切開創 SSI の発生頻度低下もあり、今回の極めて厳格に統計学的処理をした evidence レベルの高い検討で異なる結果を得たことは、今後 CDC ガイドラインの推奨が変更になることを含めた、極めて重要なインパクトを与える研究であったと考えられた。本研究で使用したヨードホール水溶液濃度は 10% で、他の臨床試験では 0.35-10%の水溶液が用いられており、他の濃度では異なった結果になる可能性はある。その他、汚染度がより高い症例での予防効果は不明であること、単施設の検討であること、RCT の結果が当初想定したよりも切開創 SSI の発生頻度が低かったことで相対的に症例数が少なかった可能性があることが、研究の制限としてあげられるが、その制限を加味しても十分に重要性の高い研究と評価できる。また本研究結果は外科領域では最も Impact factor の高い Annals of Surgery 誌に掲載されており(Ann Surg 277:727-733,2023)、その点も高く評価される。

試問の結果の要旨

前本遼氏から今回の研究内容について、約 30 分間、提出された博士論文および、掲載された英文論文 2 編(BMJ Open 2021;11:e051374、Ann Surg 277:727-733,2023)について、的確に報告していただいた。その後、質疑応答を行い、

1. ヨードホール水溶液量と生理食塩水量をコストで決定し、異なった量で行ったこと。
2. ヨードホール水溶液の毒性および皮膚障害について。
3. 同意書の取得方法。
4. 我が国の日常臨床では生理食塩水が使用されている頻度が高い点についての評価。
5. ヨードホール水溶液による創洗浄を 10%で行ったことの意義。
6. 切開創 SSI の判定において、境界症例の有無。

等の質問があったが、それぞれ適切と考えられる内容で回答された。その後審査員の協議で、CDC

ガイドラインの改訂を含めた今後の本研究の展開・意義について追記することを提案し、その点についても適切に対応された。

以上の発表、質疑応答から、本論文は博士論文に十分値する論文であると評価した。