

表 題 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

論文の区分 論文博士

著 者 名 前本 遼

所 属 島根県立中央病院 外科・消化器外科

2023年9月25日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 外科系総合医学  
力山 敏樹 教授

## 目次

I.	はじめに	1
I-1.	研究の背景	
I-2.	SSI の予防	
I-3.	SSI 予防ガイドラインにおける創洗浄の位置付け	
II.	RCT の詳細	8
II-1.	デザイン	
II-2.	選択基準	
II-3.	除外基準	
II-4.	介入	
II-5.	治療プロトコール	
II-6.	症例登録	
II-7.	ランダム化	
II-8.	盲検化	
II-9.	登録の流れ	
II-10.	リスク	
II-11.	SSI の分類と定義	

II-12.	評価方法	
II-13.	データ収集	
II-14.	データ管理	
II-15.	サンプルサイズ	
II-16.	統計解析	
II-17.	倫理的な対応	
II-18.	小括	
III.	RCT の結果	20
III-1.	Flow diagram	
III-2.	患者背景	
III-3.	主要評価項目	
III-4.	手術部位別の SSI 発生率	
III-5.	小括	
IV.	考察	28
IV-1.	プロトコールの妥当性	
IV-2.	RCT の結果に関する考察	
IV-3.	研究の制限	
V.	おわりに	33

V-1. 結語

V-2. 利益相反

V-3. 謝辞

VI. 参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34

## I. はじめに

### I-1. 研究の背景

術後感染症を減少させることが外科周術期成績の改善につながる<sup>1)</sup>。1881年にBillrothらが初めて胃癌に対する幽門側胃切除術を成功させた。そこから約140年、先人たちの努力により、外科学は大きな進歩を遂げた。手術術式、麻酔管理、消毒・滅菌法、栄養学に対する知見が蓄積され、周術期成績の改善に貢献したが、手術部位感染 (Surgical site infection, SSI) は、いまだに手術後感染症の多くを占めている<sup>2-6)</sup>。

消化器外科手術における SSI の発生率は 10-25%と報告されている<sup>2-6)</sup>。SSI が発生すると、患者の苦痛は増大し、入院コストが増加するだけでなく<sup>2)</sup>、悪性疾患の予後に負の影響を与えるため<sup>1)</sup>、その克服は外科医が真摯に取り組むべき重要な命題、普遍的な領域である。

### I-2. SSI の予防

1999年、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) が SSI 予防のための初のガイドラインを発表し<sup>7)</sup>、2017年に改訂され<sup>8)</sup>、現在の周術期感染対策の範となっている。世界保健機関 (World Health Organization, WHO) や米国外科学会/米国外科感染症学会からもガイドライン<sup>9,10)</sup>が次々と発表され、本邦からも日本の医療事情を考慮したガイドライ

ンの必要性を鑑み、日本外科感染症学会が中心となって編集したガイドラインが発表された<sup>11)</sup>。また、ガイドラインに加え、エビデンスのある対策を複数まとめて行う SSI Prevention Bundle<sup>12)</sup>、術後早期回復プログラムである Enhanced recovery after surgery や Fast track surgery の実践が SSI の低減効果を有することも示されてきた<sup>13)</sup>。さらに、手術関連の科学技術の発展により、近年では、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て、これら低侵襲手術が SSI の低減に寄与することが、多数の研究で報告されている<sup>14-16)</sup>。

以上のように、この数十年で SSI の予防に関する知見が増え、SSI の予防を取り巻く環境は著しく進歩してきた。

### I-3. SSI 予防ガイドラインにおける創洗浄の位置付け

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（表 1）。

表 1. SSI 予防のガイドラインの詳細

術前管理・処置	術前の入浴（もしくはシャワー） 禁煙 除毛 腸管前処置
術中管理・処置	予防的抗菌薬投与 創縁保護具の使用 創洗浄 抗菌縫合糸の使用 ドレーンの挿入
術後管理・処置	抗菌薬の使用期間 ドレーンの抜去 陰圧閉鎖療法
周術期管理	早期回復プログラムの実施 周術期口腔ケア 血糖管理

われわれはこの中の術中処置の一つである創洗浄に着目した。創洗浄は、手術において、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、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<sup>17-19)</sup>。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<sup>18,20)</sup>、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 予防のためのガイドラインでは、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄を推奨しているが、その根拠として 7 本の論文が引用されている<sup>21-27)</sup>。領域は整形外科領域の創洗浄に関する 2 編<sup>21, 22)</sup>、消化器外科領域の腹腔内洗浄に関する 3 編<sup>23-25)</sup>、消化器外科領域の創洗浄に関する 2 編<sup>26, 27)</sup>である。腹部手術の創洗浄に関して、過去のヨードホール水溶液洗浄と生理食塩水洗浄を比較したランダム化比較研究 (Randomized controlled trial, RCT) を表 2 に示す。

表 2. 過去の腹部手術におけるヨードホール水溶液と生理食塩水の比較

著者・年	手術術式	症例数	試験群	対照群	P 値
<b>Sindelar<sup>26)</sup></b> <b>1979</b>	開腹術、胆嚢摘出術、虫垂切除術、ヘルニア手術、乳腺手術、胃・小腸・大腸手術、穿孔に対する手術、など	500	1 分間 10%ヨードホール水溶液で洗浄 7/242 (2.9%)	1 分間生理食塩水で洗浄 39/258 (15.1%)	P<0.001
<b>Rogers<sup>27)</sup></b> <b>1983</b>	開腹術、ヘルニア手術、胆嚢摘出術、胆道手術、胃・小腸・大腸手術、穿孔に対する手術	187	1 分間 10%ヨードホール水溶液で洗浄 4/86 (4.6%)	1 分間生理食塩水で洗浄 11/101 (10.9%)	Not significant
<b>Galle<sup>28)</sup></b> <b>1980</b>	広汎子宮全摘術、子宮摘出術、子宮頸部切除術	67	1 分間ヨードホール水溶液で洗浄 9/31 (29.0%)	1 分間生理食塩水で洗浄 9/36 (25.0%)	Not significant



この中で、Sindelar ら<sup>26)</sup>と Rogers ら<sup>27)</sup>の 2 編が CDC のガイドラインの推奨に引用されている。前者では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への切開創 SSI 発生率低減効果の優越性が証明されているが、後者ではヨードホール水溶液を用いた創洗浄の優越性は証明されていない。CDC および WHO はこれらの結果を含めた Meta-analysis の結果に基づき、現在、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄を弱く推奨している<sup>8,9)</sup>。しかし、Meta-analysis の元となった研究は今から 40 年以上前に行われた研究で、エビデンスレベルが低いことがこれまで繰り返し指摘され、課題として指摘されていた。

エビデンスレベルが低い原因の第一は、研究対象に複数の創分類 (Clean/Clean-contaminated/Contaminated/Dirty-contaminated) の手術が含まれていることがあげられる。CDC は表 3 のように術後の創を分類しており、Clean (C) は鼠径ヘルニア手術や乳癌手術など、消化管が開放されず、手術創の汚染のない清潔手術、Clean-contaminated (CC) は消化管や胆管などが開放される準清潔手術で、多くの消化器外科待機手術は CC に含まれる。Contaminated (CO) や Dirty-contaminated (D) は、術前から腹腔内に感染が存在する手術で、多くの消化器外科緊急手術が該当する。創分類が異なると、SSI のリスク、発生率が異なるため<sup>29)</sup>、研究対象に含まれる創分類の割合によって RCT の結果が大きく左右される。

表 3. 創分類の定義

Class I (clean)	An uninfected operation wound in which no inflammation is encountered and the respiratory, alimentary, and genitourinary tract are not entered.
Class II (clean-contaminated)	An operative wound in which the respiratory, alimentary, and genitourinary tracts are entered under controlled conditions, without unusual contamination, provided no evidence of infection or major break in technique is encountered.
Class III (contaminated)	A wound in which gross contamination/spillage and a break in sterile technique occurs, and incision in which acute, non-purulent inflammation is encountered.
Class IV (dirty-contaminated)	A wound that is already considered infected, such as an old traumatic wound with retained devitalized tissue or perforated viscera.

第二に RCT の実施に必須である統計的手法を用いた必要症例数の計算が行われておらず、研究結果は統計的意義に乏しい。第三に RCT の主要評価項目である SSI の判定基準の不統一があげられる。現在、CDC から 1999 年に発表された SSI の診断基準が、多くの研究、公的な報告、成果報酬の比較に使用されており、最も信頼性の高いガイドラインで、この診断基準に則って研究を行うことが質の高いエビデンスの確立のために不可欠である<sup>7)</sup>。第四に今から 40 年以上前に行われた Sindelar ら<sup>26)</sup>と Rogers ら<sup>27)</sup>の研究はすべての症例が開腹手術であったが、現在、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おり<sup>2)</sup>、この低侵襲手術は SSI 発生率の低減効果を有し

ている<sup>14-16)</sup>。このため、開腹手術で得られた研究結果を低侵襲手術にそのまま実践できるか否か、強い疑問が残る。

以上の問題点を解決し、現在の消化器外科診療で実践すべき創洗浄、特に創洗浄に使用する溶液、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 RCT を計画し実施した。

## II. RCT の詳細

### II-1. デザイン

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。

### II-2. 選択基準

1. 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  
的消化器外科手術であること。
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上であること。
3. インフォームド・コンセントが取得できること。

### II-3. 除外基準

1. 手術前に術野の感染があり、抗菌薬治療が行われている。
2. 人工肛門造設状態や消化管瘻がある、また、消化管・胆管ステントや胃  
管・イレウス管などのドレナージチューブが挿入されている。
3. 異なる手術切開創を置く、複数臓器の手術が計画されている。
4. 一期的な創閉鎖を行えない。
5. 妊娠中である。
6. ヨードホール水溶液に対するアレルギーを有する。

7. その他、担当医が研究対象として不適切であると判断したもの。

#### II-4. 介入

ヨードホール水溶液群は閉創時、皮膚縫合前の皮下組織の創洗浄を 10%ヨードホール水溶液 40mL で 1 分間行う。生理食塩水群は生理食塩水 100mL で 1 分間行う。

#### II-5. 治療プロトコール

10%ヨードホール水溶液を用いて執刀前の皮膚消毒を行う。閉創時、筋膜を閉鎖後、創洗浄を 10%ヨードホール水溶液もしくは生理食塩水で行う。綿球を用いて、皮下組織に付着した血液や壊死組織などを除去するように 1 分間洗浄する。加えて、以下の感染予防策を実施する。

1. 執刀 30 分前の予防的抗菌薬投与（上部消化管手術ではセファゾリン、下部消化管・肝胆膵手術ではセフメタゾール）を行い、腎機能が正常であれば術中は 3 時間毎に追加投与を行う。
2. 創縁保護具を使用する。
3. 閉創前に手袋を交換する。
4. 筋膜・皮膚は抗菌縫合糸を使用して閉鎖する。
5. 術中は正常体温を維持する。
6. 周術期血糖値を 200mg/dL 以下を目標に管理する。

## II-6. 症例登録

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、待機的な消化器外科手術（創分類 CC）を受ける患者とした。

## II-7. ランダム化

担当医は適格・除外基準を基にして担当症例を検討し、該当すれば術前に説明を行い、研究の同意を得る。割り付けは REDCap (Research Electronic Data Capture) <sup>30)</sup> を使用して行った。REDCap システムの提供や運用は自治医科大学臨床研究支援センターに協力頂いた。担当医は REDCap で、手術実施前に割り付けを行う。性別、手術部位（上部消化管、小腸、下部消化管、肝胆膵、その他）、腹腔鏡手術と開腹手術、の 3 因子で層別化し、無作為にヨードホール水溶液群と生理食塩水群に 1:1 に割り付けた。担当医は割り付けに沿って創洗浄を行ったが、手術記録には創洗浄の方法は不記載とした。

## II-8. 盲検化

ヨードホール水溶液と生理食塩水は外観が異なるため、手術に参加している医師は盲検にできない。患者は手術終了時、麻酔覚醒前に術野のヨードホール水溶液を完全に拭き取ることで盲検とした。SSI の判定者は手術に参加していない医師を設定することで、Blinded-endpoint 試験とした。

## II-9. 登録の流れ

本研究に参加する医師は、自治医科大学の倫理教育を受講し、倫理委員会の承認を得た者とした。患者は予定手術の 1-2 日前に入院する。担当医は患者の既往歴やアレルギー歴を確認し、適格基準に合致していれば、入院後に研究参加のインフォームド・コンセントを取得する。担当医は手術までに REDCap を用いて患者を登録し、割り付けを行う。経過観察は術後 30 日まで行われる。表 4 に登録とデータ収集の流れを示す。

表 4：登録とデータ収集の流れ

	研究期間					
	登録	割り付け	割り付け後の観察			観察終了
	-1-2 日	手術(0 日)	POD1	POD3	POD4-29	POD30
<b>登録:</b>	X					
説明と同意の取得	X					
適格基準と除外基準	X					
割り付け		X				
<b>介入:</b>		X				
試験群 (ヨードホール水溶液)		X				
対照群(生理食塩水)		X				
<b>評価:</b>						
基礎的なデータ	X					
既往歴・併存疾患	X					
身体所見	X					
血液検査*	X		X	X		
手術術式		X				
手術時間		X				
創分類		X				
出血量		X				
術中輸血の有無		X				
人工肛門造設の有無		X				
切開創の状態の診察			X	X	X	X
SSI が疑われた時の培養			X	X	X	X
再手術の有無			X	X	X	X
有害事象の有無			X	X	X	X
術後在院日数						X
* 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、リンパ球数、血清蛋白値、血清アルブミン値、ビリルビン値、AST、ALT、尿素窒素、血清クレアチニン値、Na、K、Cl、血糖値						
POD, postoperative day; SSI, surgical site infection; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride						



## II-10. リスク

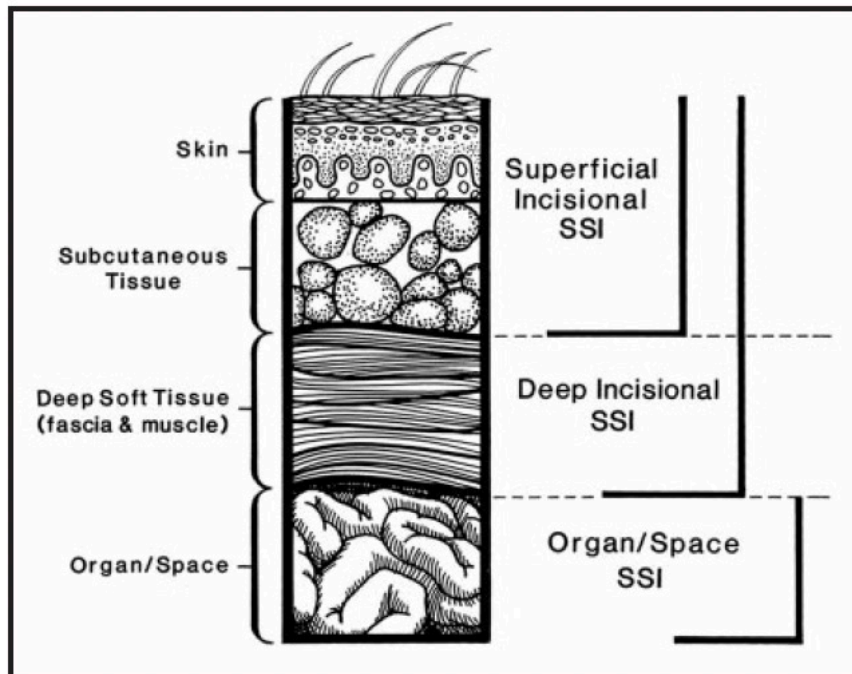
患者は研究に参加することで、特別なリスクが発生することはない。

以前は、ヨードホール水溶液には組織障害性があり、創傷治癒遅延の原因となる可能性が指摘され<sup>31)</sup>、本邦では皮下組織への使用は稀であった。しかし、現在の製品は界面活性剤を工夫することで障害性を低減しており、手術野の皮下組織への使用の適応も有しているため、使用に問題はない。過去の Systematic review や Meta-analysis でも、本研究と同様にヨードホール水溶液洗浄の重篤な有害事象は認められていないため<sup>17-19, 31)</sup>、創洗浄への使用の安全性にも問題がないと考えられる。

## II-11. SSI の分類と定義

SSI は切開創 SSI と臓器/体腔 SSI に分類され、さらに前者は皮下レベルまでの感染である表層切開創 (Superficial incisional) SSI と、より深部の筋膜レベルまでに感染が及ぶ深部切開創 (Deep incisional) SSI に分類される<sup>7)</sup> (図 1)。

図 1. SSI の分類



SSI の診断は CDC から発表されている診断基準<sup>7)</sup>に従った (表 5)。

表 5. SSI の診断基準

<p>Superficial incisional SSI</p>	<p>Date of event occurs within 30 days after any NHSN operative procedure (where day 1 = the procedure date)</p> <p><b>AND</b></p> <p>involves only the skin and subcutaneous tissue of the incision</p> <p><b>AND</b></p> <p>patient has at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. purulent drainage from the superficial incision.</li> <li>b. organism(s) identified from an aseptically-obtained specimen from the superficial incision or subcutaneous tissue by a culture- or nonculture-based microbiologic testing method, which is performed for the purpose of clinical diagnosis or treatment (for example, not active surveillance culture/testing [ASC/AST]).</li> <li>c. superficial incision that is deliberately opened by a surgeon, physician* or physician designee and culture- or non-culture-based testing of the superficial incision or subcutaneous tissue is not performed</li> </ul> <p><b>AND</b></p> <p>patient has at least one of the following signs or symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>localized pain or tenderness; localized swelling; erythema; or</li> <li>heat.</li> </ul>
-----------------------------------	--

	<p>d. superficial incisional SSI diagnosed by a physician* or a physician designee.</p> <p>* The term physician for the purpose of application of the NHSN SSI criteria may be interpreted to mean a surgeon, infectious disease physician, emergency physician, other physician on the case, or physician' s designee (nurse practitioner or physician' s assistant).</p>
Deep incisional SSI	<p>The date of event occurs within 30 or 90 days after the NHSN operative procedure (where day 1 = the procedure date)</p> <p><b>AND</b></p> <p>involves deep soft tissues of the incision (for example, fascial and muscle layers)</p> <p><b>AND</b></p> <p>patient has at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. purulent drainage from the deep incision.</li> <li>b. a deep incision that spontaneously dehisces, or is deliberately opened or aspirated by a surgeon, physician* or physician designee</li> </ul> <p><b>AND</b></p> <p>organism(s) identified from the deep soft tissues of the incision by a culture or non-culture based microbiologic testing method that is performed to make a clinical diagnosis or for the purpose of treatment (for example, not active surveillance culture/testing [ASC/AST]) or a culture or nonculture-based microbiologic testing method is not performed. A culture or</p>

	<p>non-culture-based test from the deep soft tissues of the incision that has a negative finding does not meet this criterion.</p> <p><b>AND</b></p> <p>patient has at least one of the following signs or symptoms:</p> <p>fever (&gt;38° C); localized pain or tenderness.</p> <p>c. an abscess or other evidence of infection involving the deep incision that is detected on a gross anatomical or histopathologic exam, or imaging test.</p> <p>* The term physician for the purpose of application of the NHSN SSI criteria may be interpreted to mean a surgeon, infectious disease physician, emergency physician, other physician on the case, or physician's designee (nurse practitioner or physician's assistant).</p>
Organ/Space SSI	<p>The date of the event occurs within 30 or 90 days after the NHSN operative procedure (where day 1 = the procedure date)</p> <p><b>AND</b></p> <p>involves any part of the body deeper than the fascial/muscle layers that is opened or manipulated during the operative procedure</p> <p><b>AND</b></p> <p>patient has at least one of the following:</p> <p>a. purulent drainage from a drain that is placed into the organ/space (for example, closed suction drainage system, open drain, T-tube drain, CT-guided drainage). organism(s) identified from fluid or tissue in the organ/space by a culture or non-culture based microbiologic</p>

	<p>testing method that is performed in order to make a clinical diagnosis or for the purpose of treatment (for example, not active surveillance culture/testing [ASC/AST]).</p> <p>c. an abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is detected on gross anatomical or histopathologic exam, or imaging test evidence suggesting infection.</p>
--	--

## II-12. 評価方法

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。担当医は、患者が入院中は毎日創部の診察を行う。SSI が疑わしい場合は、創部の細菌培養を採取し、創部の状態（発赤、腫脹、熱感、疼痛の有無）を診療録に記載する。術後 30 日までに退院した場合は、外来担当医が観察を継続する。術後の外来は術後 30 日を目安に設定され、担当医は創部の診察を行う。研究参加者は退院後に創部に感染徴候を認めた場合は、必ず外来での診察を受ける。最終的な切開創 SSI の判定は、手術に参加していない外科医が行う。

## II-13. データ収集

収集した患者情報は、院内のパスワードで保護されたデータベースに保存され、研究参加者の病院 ID は匿名化される。収集する情報は、年齢、性別、Body mass index、術前診断、悪性疾患の有無、術前血清蛋白値、術前血清アルブミン

値、術前リンパ球数、併存疾患、American society of anesthesiologists-physical status classification、術前治療の有無、手術日、術式、手術時間、術中出血量、術中輸血の有無、人工肛門の有無、創分類、退院日、SSI の有無、SSI 以外の術後合併症、である。

#### II-14. データ管理

全ての情報はパスワードで保護された電子症例報告書 (Excel ファイル) に保存される。研究の進捗状況は半年毎に UMIN-CTR 上で更新され、倫理審査委員会を通して所属長へ一年毎に報告した。

#### II-15. サンプルサイズ

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。

#### II-16. 統計解析

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、プロトコールに沿って手術を受けた参加者と定義した。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 (創分

類が CC 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。

2 群間の差の比較では、連続変数の解析では正規分布に対しては Student' s *t*-test を、非正規分布には Mann-Whitney U-test を使用し、従属変数の解析では  $\chi^2$  test や Fisher' s exact test を使用した。主要評価項目については、 $\chi^2$  test を使用し、2 群間のリスク比とリスク差を 95%信頼区間で表記した。P 値は 0.05 より小さいものを統計学的に有意なものと判定した。全ての統計解析は EZR (version 3.5.1) <sup>32)</sup> を使用した。

#### II-17. 倫理的な対応

2019 年 4 月に自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会の承認を得て (S18-138)、5 月に UMIN-CTR に登録した (UMIN000036889)。

#### II-18. 小括

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有意に消化器外科術後 (創分類 CC) の切開創 SSI を低減させることを証明し、質の高いエビデンスを創出するための前向き RCT を計画した。本研究のプロトコールは *BMJ open* に発表した <sup>33)</sup>。

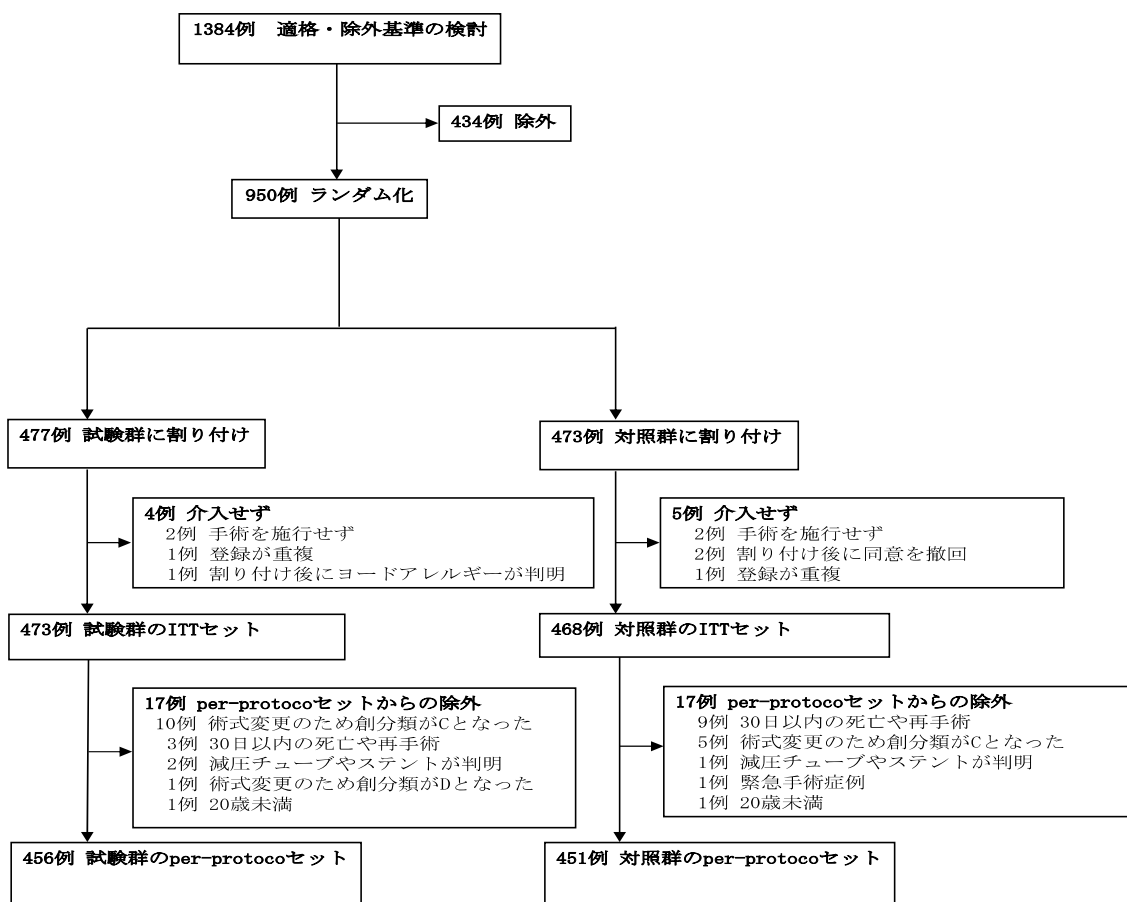


### III. RCTの結果

#### III-1. Flow diagram

RCTのflow diagramを図2に示す。

図2: Flow diagram



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。

### III-2. 患者背景

ITT セットと per-protocol セットの患者背景を表 6、表 7 に示す。

表 6. ITT セットの患者背景

	ヨードホール群 (n=473)	生理食塩水群 (n=468)	P 値
女性	182 (38%)	181 (39%)	1
年齢	68 (13)	69 (13)	0.368
ASA-PS3 以上	98 (21%)	95 (20%)	0.936
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.0 (4.1)	23.1 (3.5)	0.647
血清アルブミン値, g/dL	4.0 (0.5)	4.0 (0.5)	0.63
リンパ球数, $\mu$ /L	1418 (151-21046)	1428 (308-3279)	0.938
糖尿病	122 (26%)	108 (23%)	0.363
ステロイドや免疫抑制剤	19 (4.0%)	14 (3.0%)	0.479
心血管疾患	98 (21%)	108 (23%)	0.387
呼吸器疾患	72 (15%)	68 (15%)	0.784
腎疾患	29 (6.1%)	25 (5.3%)	0.675
術前化学療法もしくは 化学放射線療法	26 (5.5%)	36 (7.7%)	0.19
手術部位			
上部消化管	79 (17%)	80 (17%)	0.931
小腸	12 (2.5%)	12 (2.6%)	1
下部消化管	230 (49%)	222 (47%)	0.744
肝・胆・膵	151 (32%)	151 (32%)	0.944
その他	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0.372
腹腔鏡手術	332 (70%)	323 (69%)	0.831
開腹移行	11 (2.3%)	12 (2.6%)	0.836
創分類			
Class I	10 (2.1%)	5 (1.1%)	0.298
Class II	462 (98%)	462 (99%)	0.328
Class III	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1

数値 (%) もしくは 中央値 (範囲), 平均値 (標準偏差). ASA-PS, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index.

表 7. per-protocol セットの患者背景

	ヨードホール群 (n=456)	生理食塩水群 (n=451)	P 値
女性	177 (39%)	176 (39%)	1
年齢	68 (13)	69 (13)	0.228
ASA-PS3 以上	91 (20%)	93 (20%)	0.805
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.0 (4.2)	23.1 (3.6)	0.74
血清アルブミン値, g/dL	4.0 (0.5)	4.0 (0.5)	0.957
リンパ球数, $\mu$ /L	1419 (151-21046)	1428 (308-3279)	0.85
糖尿病	117 (26%)	106 (23%)	0.488
ステロイドや免疫抑制剤	19 (4.0%)	14 (3.0%)	0.479
心血管疾患	94 (21%)	106 (23%)	0.299
呼吸器疾患	68 (15%)	64 (14%)	0.778
腎疾患	27 (6.0%)	24 (5.3%)	0.774
術前化学療法もしくは 化学放射線療法	26 (5.7%)	36 (8.0%)	0.348
手術部位			
上部消化管	75 (16%)	78 (17%)	0.79
小腸	10 (2.2%)	12 (2.7%)	0.829
下部消化管	223 (49%)	217 (48%)	0.842
肝・胆・膵	148 (32%)	145 (32%)	0.943
その他	0 (0%)	0 (0%)	1
腹腔鏡手術	324 (71%)	315 (70%)	0.663
開腹移行	10 (2.2%)	12 (2.6%)	0.836
創分類			
Class I	0 (0%)	0 (0%)	1
Class II	456 (100%)	451 (100%)	1
Class III	0 (0%)	0 (0%)	1

数値 (%) もしくは 中央値 (範囲), 平均値 (標準偏差). ASA-PS, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index.

ITT セットにおいて、両群の患者背景に差はなかった。創分類は 924 例 (98%)

が CC、15 例 (1.6%) が C、2 例 (0.2%) が CO であった。腹腔鏡手術は 655 例

(70%) に施行した。また、per-protocol セットでも両群の患者背景に差はなかった。創分類は 907 例 (100%) が CC であった。腹腔鏡手術は 639 例 (70%) に施行した。

### III-3. 主要評価項目

ITT セットの主要評価項目の結果を表 8 に示す。

表 8. ITT セットの主要評価項目

	ヨードホル ル水溶液群 (n=473)	生理食塩水 群 (n=468)	リスク差 (95%信頼区間)	リスク比 (95%信頼区間)	P 値
切開創 SSI	36 (7.6%)	24 (5.1%)	0.025 (-0.006~0.056)	1.484 (0.9~2.448)	0.142
表層切開創 SSI	31 (6.6%)	20 (4.3%)	0.023 (-0.006~0.052)	1.534 (0.887~2.651)	0.15
深部切開創 SSI	5 (1.0%)	4 (0.8%)	0.002 (-0.01~0.014)	1.237 (0.334~4.577)	1

SSI, surgical site infection.

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。ヨードホ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 SSI 発生率の低減効果の優越性は証明できなかった。切開創 SSI を表層切開創 SSI (6.6% vs 4.3%)、深部切開創 SSI (1.0% vs 0.8%) に分類して検

討しても、有意差はなかった。

次に、per-protocol セットでの解析結果を表 9 に示す。

表 9. per-protocol セットの主要評価項目

	ヨードホー ル水溶液群 (n=456)	生理食塩水 群 (n=451)	リスク差 (95%信頼区間)	リスク比 (95%信頼区間)	P 値
切開創 SSI	35 (7.7%)	22 (4.9%)	0.028 (-0.003~0.006)	1.557 (0.94~2.645)	0.108
表層切開創 SSI	30 (6.6%)	18 (4.0%)	0.026 (-0.003~0.055)	1.652 (0.954~2.92)	0.334
深部切開創 SSI	5 (1.1%)	4 (0.9%)	0.002 (-0.011~0.015)	1.239 (0.335~4.584)	1

SSI, surgical site infection.

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。per-protocol セットの解析でも、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。

#### III-4. 手術部位別の SSI 発生率

表 10 に、手術部位別の SSI 発生率を示す。

表 10. 手術部位別の SSI 発生率 (ITT セット)

手術部位	開腹/ 腹腔鏡	ヨードホール水溶液群 (n=473)		生理食塩水群 (n=468)		P 値
		症例	SSI あり	症例	SSI あり	
全手術部位	開腹	141	14 (9.9%)	143	11 (7.7%)	0.536
	腹腔鏡	332	22 (6.6%)	325	13 (4.0%)	0.12
上部消化管	全症例	79	4 (5.1%)	80	2 (2.5%)	0.443
	開腹	45	3	49	2	0.668
	腹腔鏡	34	1	31	0	1
小腸	全症例	12	0 (0.0%)	12	2 (17%)	0.478
	開腹	5	0	7	2	0.47
	腹腔鏡	7	0	5	0	1
下部消化管	全症例	230	22 (9.6%)	222	12 (5.4%)	0.109
	開腹	21	3	17	1	0.613
	腹腔鏡	209	19	205	11	0.184
肝・胆・膵	全症例	151	10 (6.6%)	151	8 (5.3%)	0.809
	開腹	69	8	69	6	0.779
	腹腔鏡	82	2	82	2	1
その他	全症例	1	0 (0%)	3	0 (0%)	1
	開腹	1	0	1	0	1
	腹腔鏡	0	0	2	0	1

SSI, surgical site infection.

手術部位別の解析でも、ヨードホール水溶液群と生理食塩水群で切開創 SSI 発生率に差は見られなかった。腹腔鏡群と開腹群の比較でも、ヨードホール水溶液群と生理食塩水群による切開創 SSI 発生率の差は認められなかったが、腹腔鏡群では開腹群より、有意に切開創 SSI の発生率が低かった (腹腔鏡群 5.3% (35/655) vs 開腹群 8.8% (25/283), P=0.049)。

## IV. 考察

### IV-1. プロトコールの妥当性

過去の RCT では<sup>26-28)</sup>、対象症例の創分類が統一されていなかったため、RCT 毎に対象症例が不均一で、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の有効性の評価が困難で、低いエビデンスレベルに留まっていた。そこで本研究では、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、創分類 CC、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<sup>34)</sup>。

ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の条件設定は以下のように検討し、設定した。第一に必要な症例数の設定は、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の切開創 SSI 発生率の低減効果は、生理食塩水を用いた創洗浄と比較して 59%の上乗せ効果があると報告されているため<sup>26)</sup>、本研究ではヨードホール水溶液を用いた創洗浄で切開創 SSI 発生率が 50%低減すると仮定し、算出した。第二にヨードホール水溶液を用いた創洗浄の具体的な方法は、ヨードホール水溶液の濃度、洗浄時間、および洗浄液の量について文献的に検討した。過去の RCT で使用されていたヨードホール水溶液の濃度は 0.35%-10%と統一性がなかったが<sup>17-19)</sup>、最も高頻度に設定されていた濃度が 10%であったため、10%に決定した。サンプルサイズの計算に用いた 2017 年度の創洗浄は、生理食塩水約 100mL を用いて約 1 分間行っていた。本 RCT の生理食塩水群の創洗浄はこれに合わせるように生理食塩水



100mL を用いて 1 分間洗浄としたため、ヨードホール水溶液群の洗浄時間も 1 分間とした。ヨードホール水溶液は組織に付着後 30 秒で抗菌作用を発揮するため<sup>35)</sup>、1 分間の創洗浄時間で十分であると考えた。また、10%ヨードホール水溶液の量は、費用対効果に留意し、生理食塩水 100mL とほぼ同価格の 40mL (約 40 円) とした。ヨードホール水溶液の抗菌効果は容量依存性ではなく<sup>18)</sup>、生理食塩水より量が少ないが適切な設定と考えた。

#### IV-2. RCT の結果に関する考察

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<sup>2, 36, 37)</sup>、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%が創分類 CC となり、極めて均一な症例に対して介入を行うことが可能であった。両群で使用される溶液のコストはほぼ同価格となるように設定し、SSI 予防に対する費用対効果にも留意した。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<sup>17,18)</sup>。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<sup>38)</sup>。実際の手術でこのような要因を完全に排除することは困難で、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（創分類 C）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<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>、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。

#### IV-3. 研究の制限

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、対象を消化器外科の待機的手術（創分類 CC）としているため、汚染度が高く、より切開創 SSI のリスクが高い創分類 C0 や D の症例には、本研究結果は適応できず、ヨードホール水溶液を用いた創洗浄の有効性は評価できない。第二に、単施設での研究であるため、結果の一般化には、多施設共同研究が必要である。第三に、RCT の設定よりも切開創 SSI 発生率が低率で、統計学的な検出力の低下につながった可能性がある。第四に、研究デザインが完全な Double-blinded にできなかった。同意取得医や手術施行医、入院担当医は盲検されておらず、潜在的なバイアスとなった可能性がある。第五に、コストを同等とするため、ヨードホール水溶液 40mL と生理食塩水 100mL の設定としたが、洗浄量の違いによる洗浄効果への影響は否定できない。

#### IV-4. 小括

ヨードホルム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消化器外科術後（創分類 CC）切開創 SSI 発生率の低減効果の優越性は証明されなかった。本研究の内容は、*Annals of Surgery* に発表した<sup>34)</sup>。

## V. 今後の展望

SSI を減少させるためには、異なった視点からのアプローチが必要になると思われる。まず、近年の報告では、圧をかけた生理食塩水洗浄の有効性が報告されている<sup>18)</sup>。創洗浄の方法にも様々な手法があり、有効な創洗浄の方法を検討する余地があると思われる。また、感染した創部から採取した細菌培養検査と、検出された起炎菌の薬剤感受性を詳細に検討することは、今後のより適切な予防的抗菌薬の選択につながり、SSI の低減に寄与する可能性が期待される<sup>41)</sup>。

## VI. おわりに

### VI-1. 結語

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。本研究の結果を受けて、CDC や WHO ガイドラインのヨードホール水溶液を用いた創洗浄の推奨は検討が必要で、ヨードホール水溶液とともに、本邦で繁用されている生理食塩水を使用した創洗浄も新たに推奨に加えられることが期待される。

### VI-2. 利益相反

本研究に関する利益相反はない。

### VI-3. 謝辞

本稿を終えるに当たり、研究に協力して頂いた自治医科大学附属さいたま医療センター一般・消化器外科の医局員の皆様、REDCap システムを提供して頂いた自治医科大学臨床研究支援センターの皆様、統計学的なご指導を頂いた三重野牧子先生、研究の計画・遂行・解析・論文執筆など全般的なご指導とご鞭撻を頂いた力山敏樹教授、野田弘志教授に心より感謝を申し上げます。

## VII. 参考文献

1. Fukami Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Uji M, Kaneoka Y.  
Adverse oncological outcome of surgical site infection after liver resection for colorectal liver metastases. *Surg Today*. 49(2):170-175, 2019
2. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 18:516-525, 2018
3. Gillespie BM, Harbeck E, Rattray M, Liang R, Walker R, Latimer S, Thalib L, Erichsen Andersson A, Griffin B, Ware R, Chaboyer W.  
Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients. *Int J Surg*. 95:106136, 2021
4. NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery. Reducing surgical site infections in low-income and middle-income countries (FALCON): a pragmatic, multicentre, stratified, randomised controlled trial. *Lancet*. 398:1687-99, 2021
5. Saeed MJ, Dubberke ER, Fraser VJ, Olsen MA. Procedure-specific surgical site infection incidence varies widely within certain

- National Healthcare Safety Network surgery groups. *Am J Infect Control.* 43:617–23, 2015
6. Eckmann C, Kramer A, Assadian O, Flessa S, Huebner C, Michnacs K, Muehlendyck C, Podolski KM, Wilke M, Heinlein W, Leaper DJ. Clinical and economic burden of surgical site infections in inpatient care in Germany: A retrospective, cross-sectional analysis from 79 hospitals. *PLoS One.* 28;17(12):e0275970, 2022
7. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 27(2):97–132, 1999
8. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and



- Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 152(8):784-791, 2017
9. WHO. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2nd ed. <https://www.who.int/publications/i/item/global-guidelines-for-the-prevention-of-surgical-site-infection-2nd-ed>. Accessed February 1, 2023
10. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, Itani KM, Dellinger EP, Ko CY, Duane TM. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* 224(1):59-74, 2017
11. 日本外科感染症学会編. 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018. 診断と治療社, 東京, 2018.
12. Weiser MR, Gonen M, Usiak S, Pottinger T, Samedy P, Patel D, Seo S, Smith JJ, Guillem JG, Temple L, Nash GM, Paty PB, Baldwin-Medsker A, Cheavers CE, Eagan J, Garcia-Aguilar J; Memorial Sloan Kettering Multidisciplinary Surgical-Site Infection Reduction Team. Effectiveness of a multidisciplinary patient care bundle for reducing surgical-site infections. *Br J Surg.* 105(12):1680-1687, 2018

13. Grant MC, Yang D, Wu CL, Makary MA, Wick EC. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Fast Track Surgery Pathways on Healthcare-associated Infections: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 265(1):68-79, 2017
14. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, Altaf A, Aljiffry M. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg.* 62(2):111-117, 2019
15. Caroff DA, Chan C, Kleinman K, Calderwood MS, Wolf R, Wick EC, Platt R, Huang S. Association of Open Approach vs Laparoscopic Approach With Risk of Surgical Site Infection After Colon Surgery. *JAMA Netw Open.* 2(10):e1913570, 2019
16. Maemoto R, Noda H, Ichida K, Fukai S, Sakai A, Mizusawa Y, Morita R, Hatsuzawa Y, Endo Y, Fukui T, Takayama Y, Kakizawa N, Muto Y, Maeda S, Watanabe F, Miyakura Y, Rikiyama T. Update of risk factors for surgical site infection in clean-contaminated wounds after gastroenterological surgery: An analysis of 1,878 participants enrolled in 2 recent randomized control trials for the prevention of surgical site infection. *Surgery.* 174(2):283-290, 2023

17. Mueller TC, Loos M, Haller B, Mihaljevic AL, Nitsche U, Wilhelm D, Friess H, Kleeff J, Bader FG. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 400(2):167–81, 2015
18. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, Boermeester MA. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Prophylactic Intra-Operative Wound Irrigation for the Prevention of Surgical Site Infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 18(4):508–519, 2017
19. López-Cano M, Kraft M, Curell A, Puig-Asensio M, Balibrea J, Armengol-Carrasco M, García-Alamino JM. A Meta-analysis of Prophylaxis of Surgical Site Infections with Topical Application of Povidone Iodine Before Primary Closure. *World J Surg.* Feb;43(2):374–384, 2019
20. Pivot D, Tiv M, Luu M, Astruc K, Aho S, Fournel I. Survey of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical site infection in a French region. *J Hosp Infect.* 77(4):363–4, 2011

21. Chang FY, Chang MC, Wang ST, Yu WK, Liu CL, Chen TH. Can povidone-iodine solution be used safely in a spinal surgery? *Eur Spine J.* 15(6):1005-14, 2006
22. Cheng MT, Chang MC, Wang ST, Yu WK, Liu CL, Chen TH. Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 30(15):1689-93, 2005
23. Sindelar WF, Brower ST, Merkel AB, Takesue EI. Randomised trial of intraperitoneal irrigation with low molecular weight povidone-iodine solution to reduce intra-abdominal infectious complications. *J Hosp Infect.* 6 Suppl A:103-14, 1985
24. Sindelar WF, Mason GR. Intraperitoneal irrigation with povidone-iodine solution for the prevention of intra-abdominal abscesses in the bacterially contaminated abdomen. *Surg Gynecol Obstet.* 148(3):409-11, 1979
25. Vallance S, Waldron R. Antiseptic vs. saline lavage in purulent and faecal peritonitis. *J Hosp Infect.* 6 Suppl A:87-91, 1985

26. Sindelar WF, Mason GR. Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet.* 148(2):227-31, 1979
27. Rogers DM, Blouin GS, O'Leary JP. Povidone-iodine wound irrigation and wound sepsis. *Surg Gynecol Obstet.* 157(5):426-30, 1983
28. Galle PC, Homesley HD. Ineffectiveness of povidone-iodine irrigation of abdominal incisions. *Obstet Gynecol.* 55(6):744-7, 1980
29. NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery. Reducing surgical site infections in low-income and middle-income countries (FALCON): a pragmatic, multicentre, stratified, randomised controlled trial. *Lancet.* 398(10312):1687-1699, 2021
30. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 42(2):377-81, 2009
31. Fournel I, Tiv M, Soulias M, Hua C, Astruc K, Aho Glélé LS. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. *Br J Surg.* 97(11):1603-13, 2010

32. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48:452-58, 2013
33. Maemoto R, Noda H, Ichida K, Tamaki S, Kanemitsu R, Machida E, Kikuchi N, Sakio R, Aizawa H, Fukui T, Kakizawa N, Muto Y, Iseki M, Fukuda R, Watanabe F, Kato T, Saito M, Tsujinaka S, Miyakura Y, Rikiyama T. Superiority trial comparing intraoperative wound irrigation with aqueous 10% povidone-iodine to saline for the purpose of reducing surgical site infection after elective gastrointestinal surgery: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 11(6):e051374, 2021
34. Maemoto R, Noda H, Ichida K, Miyakura Y, Kakizawa N, Machida E, Aizawa H, Kato T, Iseki M, Fukui T, Muto Y, Fukai S, Tsujinaka S, Hatsuzawa Y, Watanabe F, Nagamori M, Takahashi J, Kimura Y, Maeda S, Takayama N, Sakio R, Takahashi R, Takenami T, Matsuzawa N, Mieno M, Rikiyama T. Aqueous Povidone-Iodine Versus Normal Saline For Intraoperative Wound Irrigation On The Incidence Of Surgical Site Infection In Clean-Contaminated Wounds After Gastroenterological

- Surgery: A Single Institute, Prospective, Blinded-Endpoint, Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 277(5):727-733, 2023
35. Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J.* 5:376-87, 2008
36. <https://jp.jssoc.or.jp/uploads/files/info/info20220906.pdf>
37. Obara H, Takeuchi M, Kawakubo H, Shinoda M, Okabayashi K, Hayashi K, Sekimoto Y, Maeda Y, Kondo T, Sato Y, Kitagawa Y. Aqueous olanexidine versus aqueous povidone-iodine for surgical skin antisepsis on the incidence of surgical site infections after clean-contaminated surgery: a multicentre, prospective, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 20(11):1281-1289, 2020
38. Zamora JL, Price MF, Chuang P, Gentry LO. Inhibition of povidone-iodine's bactericidal activity by common organic substances: an experimental study. *Surgery.* 98:25-29, 1985
39. Cohen LL, Schwend RM, Flynn JM, Hedequist DJ, Karlin LI, Emans JB, Snyder BD, Hresko MT, Anderson JT, Leamon J, Talwar D, Glotzbecker MP. Why Irrigate for the Same Contamination Rate: Wound

- Contamination in Pediatric Spinal Surgery Using Betadine Versus Saline. *J Pediatr Orthop.* 40(10):e994-e998, 2020
40. Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Predictors of intraoperative-acquired surgical wound infections. *J Hosp Infect.* 18 Suppl A:289-98, 1991
41. Alverdy JC. Studies Involving Surgical Site Infections (SSIs) Without Culture Results, the Antibiotics Chosen for Prophylaxis and Antibiotic Sensitivity Data: "Are they Actionable?". *Ann Surg.* 279(1):13-14. 2024



