

術後感染予防抗菌薬臨床試験ガイドライン (2007年) 修正版

社団法人 日本化学療法学会
術後感染予防抗菌薬臨床試験に関するガイドライン委員会

委員長：竹末芳生

副委員長：三嶋廣繁

委員：荒川創一

鈴木賢二

坂本春生

大久保憲

清水潤三

アドバイザー：横山 隆

I. ガイドライン作成の目的

本ガイドライン作成の目的は、今後臨床試験による評価を行うにあたって、参考とできる具体的内容を記載し、かつ実施可能な方法を明示することにある。しかし現状では、新規抗菌薬が術後感染予防抗菌薬として評価される機会は今後少ないことが予想されるので、本ガイドラインは抗菌薬の評価に留まらず、使用法(使用期間、投与時期など)に関するプロトコール作成を念頭におく。さらに製薬企業ではなく、医師主導型臨床研究を対象とし、症例の算出数や割付方法など、臨床現場で実施可能な科学的統計学的方法論も記載することとした。このガイドラインはあくまでも、これに沿った臨床研究を行うことにより、海外でも受け入れられる学会発表、論文作成を目的としている。そのため日本の一般臨床における現状より、欧米の考え方を重視した。なお本ガイドラインは、現状での臨床的証拠に基づいているため、今後日本で新たな証拠が蓄積されれば見直しが必要になってくる。

II. 臨床試験に必要な統計学的方法の基本

臨床比較試験においては、無作為化および盲検化などが必要となる。しかし投与方法に関する臨床的検討の研究では、ランダム化二重遮蔽(盲検)比較試験は困難なことが多い。二重遮蔽を採用できない場合には、コントローラ(割付け管理者)をおいてランダム割付けを行うことが望ましい。術後感染予防抗菌薬の評価研究では統計学的に必要な数の被験者を登録するうえで、多施設共同研究が必要なこともある。その場合、施設を単位として割付け(ブロック割付け、層別割付け)を行うのが望ましい。多施設で行うことにより得られた結果が、施設の特異性をなくした一般的評価ができる長所もある。一方、手技、管理など抗菌薬以外の因子についての施設間での大きな差は研究結果に影響を与えるため、このことに留意して実施すべきである。

すでに報告された複数の大規模臨床試験の結果を用いたメタアナリシスも行われている。メタアナリシスにおいては、プロトコールの違いを考慮に入れた結果の統合を行うために、マンテルヘンツェル法などの手法を用いる必要がある¹⁾。メタアナリシスはバイアスの影響を強く受けるので、使用する研究結果の選択には注意が必要である。

比較試験には優越性を示すための試験と、同等性または非劣性を示すための試験とがあるが、術後感染予防抗菌薬の臨床評価では通常後者が用いられる。結果の分析は予定されたプロトコールを遵守したかどうかにかかわらず、一つの試験グループに割り付けられた症例すべてを対象とする包括解析(Intention-To-Treat, ITT)にて行われる。登録基準に該当する症例のみを対象とした分析とITTによる分析の双方を行い、結果を比較することは研究の質を評価するうえで重要である。

III. 必要症例数の算出

必要症例数は、対象とする手術の手術部位感染(surgical site infection, SSI)発生率と、何%まで差が生じても臨床では問題がないと考えるか(非劣性水準)により大きく異なる。対照群に対して試験群の非劣性を検討する際には、各群のSSI発生率を12%、群間差(対照群を基準)の両側90%信頼区間の上限が5%を越えない場合を非劣性とし(非劣性水準を5%)、検出力80%とした場合、片側5%検定で評価を行う際に必要な症例数は各群515例となる。SSI発生率を5%から30%まで同条件で変動させたときの必要症例数のグラフを図1(実線)に与える。

現状の日本では、これらの症例数の臨床試験を実施することは難しい。実施可能な症例数を100から150例と想定すると、前述の条件では、SSI発生率が6%、非劣性水準を7%としたとき各群141例となる。さらに、非劣性水準を

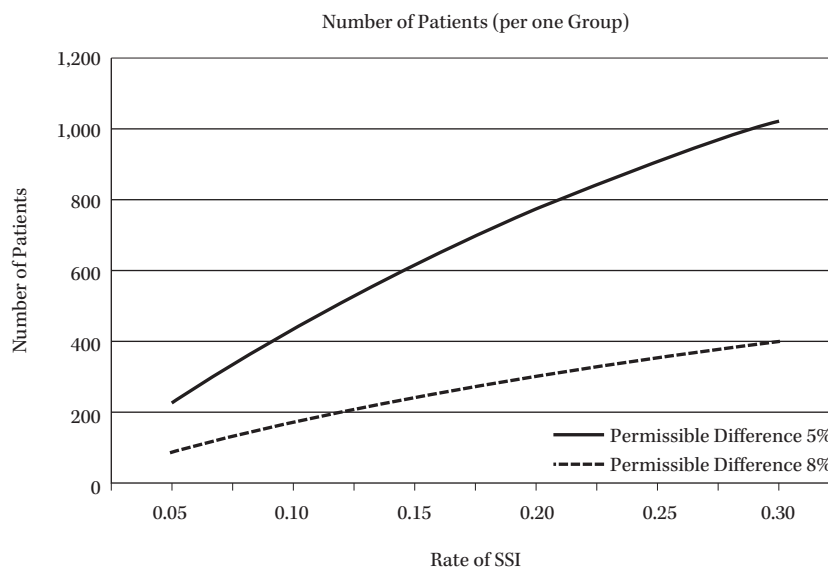


図 1. The number of patients required for the study when each group's rate of SSI is vary from 5% to 30%

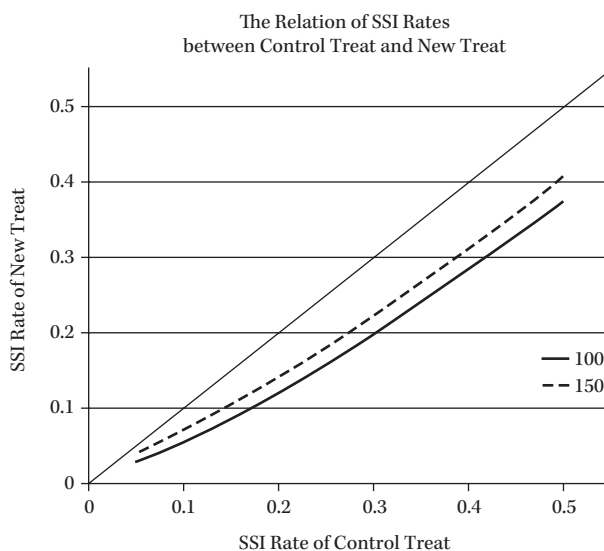


図 2. The relation of each group's rate of SSI, supposing practicable number is 100 or 150

8% とすると、同条件下で 109 例となる（図 1 の破線参照）。参考までに、必要症例数を 100 例、150 例に設定し、非劣性水準を 5%、検出力を 80%、有意水準を片側 5% という条件下で、各群の想定される SSI 発生率の関係を図 2 に示す。日本での実施可能性を加味するとき、試験群の SSI 発生率は対照群より低いという想定が必要となることがわかる。理想的には、想定される各群の SSI 発生率、非劣性水準、検出力を記載し、実施した症例数が統計学的に妥当であることを示す必要がある。プロトコルごとに必要症例数を検討する必要があるが、少なくとも、片群の症例数を 100 以上に設定することが望ましい。以上の必要症例数の計算に用いたプログラムの作者は Michael Borenstein, Hanna Rothstein, Jacob Cohen, David Schoenfeld, Jesse Berlin である。なお、臨床試験の実施においては、計画時から、疫学、統計学に詳しい者を参画させることが勧められる。

IV. プロトコル作成上の留意点

術後感染予防抗菌薬に関する臨床試験を行ううえで、すでに証拠に基づいて推奨されている事項は遵守しなければ

表1. 予防抗菌薬臨床評価をするうえで対象となる主な手術（手術頻度の多いもの）

清潔創	心臓・大血管手術, 胸部手術（心臓・大血管以外） 末梢血管手術, 脳神経外科手術 ヘルニア手術, 乳腺手術, 内分泌系手術 脾臓摘出術 泌尿器科手術（尿路が開放されない） 頭頸部（術創が鼻副鼻腔・口腔・咽頭に開放されない） 整形外科手術（四肢切断, 脊椎, 股関節手術など） 眼科手術
準清潔創	消化器手術 胸部食道全摘, 胃・十二指腸手術, 小腸切除, 結腸・直腸手術, 肝切除術, 胆道再建術, 睪切除術（頭部, 体・尾部）, 虫垂切除（非穿孔性）など 頭頸部手術（術創が鼻副鼻腔・口腔・咽頭に開放される） 産婦人科手術 帝王切開, 人工妊娠中絶手術 腔式および腹式子宮全摘術（悪性腫瘍手術を除く）など 泌尿器手術（尿路を開放する場合） 呼吸器手術 肺切除術など

①鏡視下手術, ②人工異物の装着, ③臓器移植は, 通常手術とは別の術式として扱う。胃十二指腸穿孔 24 時間以内, 外傷性・医原性腸管穿孔 12 時間以内, また非穿孔性虫垂炎, 胆嚢炎, 絞やく性腸閉塞は予防抗菌薬の臨床試験の対象となる。

ならない。ただし試験目的がその事項に対する検証である場合は, その限りではない。

- ①抗菌薬非投与に関する臨床試験は, 清潔手術²⁾（心血管, 脳神経外科は除く）, 腹腔鏡下胆嚢摘出術^{3,4)}などの感染率のきわめて低い手術以外では原則として行わない⁵⁾。
- ②術後感染予防抗菌薬の選択または対照薬は, 第1, 2世代セフェム系薬⁶⁻¹⁰⁾, ペニシリン系薬などの別項 VI に示す抗菌薬を推奨する。
- ③原則として注射用抗菌薬を用いる⁶⁾。しかし経口抗菌薬の有用性を検討する場合はその限りではない。
- ④術後感染予防抗菌薬としてβ-ラクタム系薬を使用する場合は, 執刀前2時間以内（できれば30分以内）に投与する^{11,12)}。
- ⑤長時間に及ぶ手術では抗菌薬の術中再投与を行う¹³⁾。
- ⑥投与期間は術当日も含め4日間以内とする（手術当日1回～4日間）¹⁴⁻¹⁶⁾。
- ⑦β-ラクタム系薬での1日投与回数は, その抗菌薬の半減期を考慮して決定する。半減期2時間以内の時間依存型抗菌薬では1日3回が望ましい^{17,18)}。
- ⑧大腸手術における臨床研究では, プロトコルに経口抗菌薬の術前投与の有無の規定が必要である。ただし, 使用する場合は術前1日以内に留め, 好気性グラム陰性桿菌と嫌気性菌（好気性, 嫌気性）に有効な抗菌薬の併用とする¹⁹⁻²¹⁾。
- ⑨周術期管理や手技は別項 VII に示す方法で行う。
- ⑩消化器手術を対象とする場合は, 器械吻合か手縫い吻合か, どちらかに統一する。
- ⑪無作為比較試験においては, 統計学的に別項 III に示す症例数が必要となる。
- ⑫予防抗菌薬の効果は, 別項 VIII に示す定義で診断された SSI 発生率で評価する。ただし, 遠隔部位感染も併せ記載することが望ましい。
- ⑬術後感染起因菌検索のためには, 好気性に加え嫌気性培養も行う。検体採取に際してもそのことに留意する²²⁾。

V. 選択基準と除外基準の明記

1. 対象疾患の選択と定義記載

外科系領域の手術臓器ごとに標準術式を選択して薬効評価基準を設定する。①鏡視下手術, ②人工異物の装着, ③臓器移植は, 通常の手術と感染率や感染病態が異なり, 別の術式として扱う。一般に, 清潔創 (clean wound), 準清潔創 (clean-contaminated wound) が予防抗菌薬臨床評価の対象となるが (表1), 胃十二指腸穿孔 24 時間以内, 外傷性・医原性腸管穿孔 12 時間以内は細菌による汚染度が軽度であること²³⁾, また非穿孔性虫垂炎, 胆嚢炎, 絞やく性腸閉塞は手術により感染巣が完全に除去されるため, 予防抗菌薬の臨床試験の対象となる²³⁾。

2. 被験者の登録除外基準

- ①汚染創 (contaminated wound), 感染創 (dirty-infected wound)。
- ②使用抗菌薬に対する副作用・有害事象の既往があるもの。
- ③高度の心機能障害・肝機能障害・腎機能障害を認める症例。
- ④術前7日以内に抗菌薬を使用した症例。
- ⑤規定された投薬と検査が実施されなかった場合。
- ⑥その他主治医が適当でないと判断した症例。
- ⑦患者背景因子の重症度を除外基準に設定する場合には、手術の対象疾患ごとに定義を明確に設定する。

VI. 対照薬の選択基準

臨床試験を実施する領域で最も有用性があると考えられる抗菌薬を用いる。操作の及ぶ部位の常在細菌叢による術中汚染が SSI の原因となるため、それらに抗菌活性を有する抗菌薬を選択する。一般的には、セファゾリンが用いられる⁶⁾が、下部消化管手術では、嫌気性菌に対しても有効な抗菌薬を用い、日本においてはセフメタゾールまたはフロモキシセフが基準薬となる⁹⁾。頭頸部手術では、アンピシリンが基準薬となるが、セファゾリン、スルバクタム/アンピシリン²⁴⁾、セフメタゾールも選択可能である。肝胆膵手術ではピペラシリンも推奨される^{25,26)}。

VII. 術後感染予防抗菌薬以外の周術期管理と手術手技に関するプロトコール作成上の基本

1. 術前

- ①待機手術の前に遠隔部位感染があれば治療し、感染が治まるまで手術は延期する^{27,28)}。
- ②除毛は手術の邪魔にならない限り行わず、除毛する場合は、バリカンを使用して、可能なら手術直前に行うことが望ましい²⁹⁾。
- ③外来の時点で禁煙をすすめる^{30,31)}。
- ④手術時手洗いは5分以内とする。ブラシ使用はルーチンとせず、用いる場合も爪、指間のみとする^{32~35)}。

2. 術中

- ①長時間手術では抗菌薬の術中再投与を行う¹³⁾。
- ②閉腹時、消毒薬は創面に使用せず、生理食塩水による洗浄を行う³⁶⁾。
- ③筋膜縫合にはモノフィラメント合成吸収糸を使用する。
- ④創閉鎖の時は器具を変える。
- ⑤ドレーンは必要時のみ使用し、閉鎖式を用いる。留置は手術切開創から離れた部位に行い、術後はできるだけ早期に抜去する³⁷⁾。
- ⑥手術開始2~3時間経過時または吻合終了後に手袋の交換を行う。
- ⑦開腹手術では生理食塩水による腹腔内洗浄を行う。

3. 術後

- ①血糖管理 (術中から48時間200 mg/dL以下)を行う³⁸⁾。
- ②切開創被覆や消毒は、術後2日間とする³⁹⁾。
- ③創処置を行う際は、標準予防策を遵守する³³⁾。

VIII. 成績入力項目に関する基本

被験者背景として、年齢、性別、手術対象となる原疾患、手術手技、手術時間^{27,40,41)}、創分類^{40,42,43)}、アメリカ麻酔医学学会全身状態評価スコア (American Society of Anesthesiologist' [ASA] score)^{44~46)}、または合併疾患 (糖尿病、慢性肺疾患) や、免疫抑制剤投与の有無など⁴⁷⁾、緊急手術、挿入異物の有無、腹腔鏡下手術⁴⁸⁾、合併手術などを記載することが望ましい。結果としては、SSI (表層切開創、深部切開創、臓器/体腔)、遠隔部位感染、転帰、副作用、忍容性、検出菌について記載する。分離菌の感受性検査の結果を記載してもよい。

背景因子を表に提示し、両群間で差がないことを示し、登録症例全体で両群間の評価を行う。National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) システム^{41,44)}に従い、①創分類 \geq クラス3 (汚染創、感染創)、②ASA スコア \geq 3、③3時間以上の長時間手術、の各因子を1ポイントとし、それを合計して危険判定指標 (risk index) 0~3ポイントの4カテゴリーに患者のリスクを層別化して SSI 発生率を評価する方法もある。

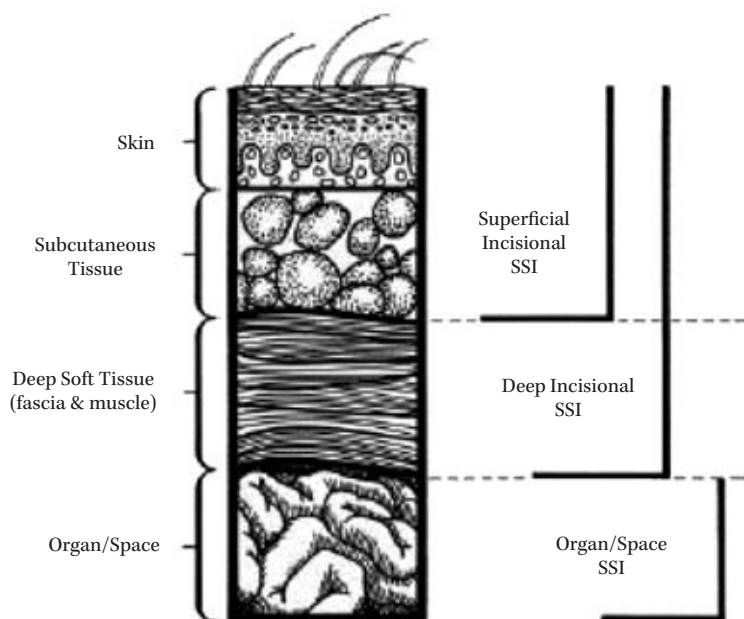


図3. 手術部位感染の分類

謝 辞

本論文作成にあたり、とくに統計に関する助言をいただいた東京医療保健大学比江島欣慎先生に感謝します。

付録 SSI の診断基準⁶⁾

1. SSI の分類 (図3)

- a. 表層切開部 (superficial incisional) SSI ; 皮膚, 皮下組織に留まる。
- b. 深部切開部 (deep incisional) SSI ; 筋膜, 筋肉に及ぶ術後壊死性軟部組織感染, 胸骨切開部感染, インプラント異物感染。
- c. 臓器/体腔 (organ/space) SSI ; 腹腔内感染, 心内・外膜炎, 縦隔洞炎, 頭蓋内感染, 骨髄炎, 副鼻腔炎, 乳腺炎, 血管の感染など。

2. SSI の診断

人工異物を用いていない場合は術後 30 日以内とする。ヘルニアメッシュ, 人工血管, 人工関節など人工異物を留置する手術では術後 1 年以内に, 手術手技に関連して起こる感染を SSI と定義する。

a. 表層切開 SSI

少なくとも下記の 1 つに該当する必要がある。

- ①表層切開部位から化膿性排液がある。
- ②表層切開部位から無菌的に採取した浸出液または組織から病原菌が分離される。
- ③切開部の培養が陰性でも, 疼痛, 圧痛, 限局性腫脹, 発赤, 熱感などの感染の症状や徴候が少なくとも 1 つ当てはまる場合。または外科医によりドレナージ目的で創が開放された場合。
- ④外科医または他の医師により SSI と診断された場合。

【留意事項】

表皮ブドウ球菌やコリネバクテリウム属などの皮膚常在菌が検出された場合は, ①, ③, ④を参考に脂肪壊死との鑑別を行う。ただし縫合糸刺入部の小膿瘍は SSI としない。

b. 深部切開 SSI

少なくとも下記の 1 つに該当する必要がある。

- ①手術部位の臓器/体腔からではなく, 深部切開部位から排膿がある。
- ②深部切開創が自然に離開した場合, あるいは外科医により人為的に離開された場合で, かつ切開創の培養が陽性かあるいは培養されていない場合で, 疼痛, 圧痛, 限局性腫脹, 発赤, 熱感などの感染の症状や徴候が少なくとも 1

つあてはまる場合。または外科医により計画的に切開創が開かれた場合。

③膿瘍または他の深部切開感染が直接的または再手術中，病理組織学的検査，画像検査により証明される場合。

④外科医または他の医師により SSI と診断された場合。

【留意事項】

創離開例において，明らかな感染兆候なく，検出菌も陰性または皮膚常在菌の場合は SSI としない。

c. 臓器/体腔 SSI

少なくとも下記の1つに該当する必要がある。

①創から臓器/体腔に入っているドレーンから化膿性排膿がある。

②臓器/体腔の液体や組織から無菌的に採取した検体培養から病原体が分離される。

③膿瘍または他の臓器/体腔感染の証拠が直接的にまたは再手術中，病理組織学的検査，画像検査により証明される。

④外科医または他の医師により SSI と診断された場合。

【留意事項】

また縫合不全はここに分類する。臓器/体腔に原因がなく，明らかなドレーン挿入路感染は SSI としない。

文 献

- 1) Sutton A J, Abrams K R, Jones D R: Methods for meta-analysis in medical research, John Wiley & Sons, 2000
- 2) Platt R, Zaleznik D F, Hopkins C C, Dellinger E P, Karchmer A W, Bryan C S, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Eng J Med* 1990; 322: 153-60
- 3) Al-Ghnam R, Benjamin I S, Patel A G: Meta-analysis suggested antibiotic prophylaxis is not warranted in low-risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2003; 90: 365-6
- 4) Chang W-T, Lee K-T, Chuang S-C, Wang S N, Kuo K K, Chen J S, et al: The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2006; 191: 721-5
- 5) Keighley M R B, Williams N S: Sepsis and the use of antibiotic cover in colorectal surgery. *In* Keighley M R B, Williams N S (ed.), *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 2nd ed., WB Saunders, London, 1999; p.107-35
- 6) Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 247-78
- 7) Antonelli W, Borgani A, Machella C, Morri F, Parrino A, Poloni M, et al: Comparison of two systemic antibiotics for the prevention of complications in elective colorectal surgery. *Ital J Surg Sci* 1985; 15: 255-8
- 8) Krepel C J, Gohr C M, Edmiston C E, Condon R E: Surgical sepsis: constancy of antibiotic susceptibility of causative organisms. *Surgery* 1995; 117: 505-9
- 9) Nichols R L, Smith J W: Anaerobes from a surgical perspective. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S280-6
- 10) Song F, Glenny A M: Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998; 85: 1232-41
- 11) Classen D C, Evance R S, Pestonik S L, Horn S D, Menlove R L, Burke J P: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Eng J Med* 1992; 326: 281-6
- 12) Burk J F: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161-8
- 13) Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Murakami Y, Hiyama E, Yokoyama Y, et al: An additional dose of cefazolin for intraoperative prophylaxis. *Surg Today* 1999; 29: 1233-6
- 14) Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, et al: Changes in the intestinal flora after the administration of prophylactic antibiotics to patients undergoing a gastrectomy. *Surg Today* 2002; 32: 581-6
- 15) Harbarth S, Samore M H, Lichtenberg D, Carmeli Y: Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-21
- 16) DiPiro J T, Cheung R P F, Bowden T A, Mansberger J A: Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 1986; 152: 552-9
- 17) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10

- 18) Craig W A: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96
- 19) Polacek M A, Sanfelippo P: Oral antibiotic bowel preparation and complication in colon surgery. *Arch Surg* 1968; 97: 412-8
- 20) Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Ohge H, Murakami Y, Sakashita Y, et al: A brief course of colon preparation with oral antibiotics. *Surg Today* 2000; 30: 112-6
- 21) Zmora O, Pikarsky A J, Wexner S D: Bowel preparation for colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1537-49
- 22) Finegold S M: Perspective on susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (Suppl 2): S251-3
- 23) Mazuski J E, Sawyer R G, Nathens A B, DiPiro J T, Schein M, Kudsk K A, et al: The Surgical Infection Society Guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect* 2002; 3: 161-73
- 24) Seven H, Savin I, Jurgut S: Antibiotic prophylaxis in clean neck dissections. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 213-6
- 25) Aloj G, Bianco C, Covelli I, Blenkharn J I, Blumgart L H, Benjamin I S: Antibiotic prophylaxis for biliary tract surgery: selection of patient and agent. *Int Surg* 1991; 76: 131-4
- 26) Lipsett P A, Pitt H A: Acute cholangitis. *Front Biosci* 2003; 8: s1229-39
- 27) Garibaldi R A, Cushing D, Lerer T: Risk factors for preoperative infection. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3B): 158S-63S
- 28) Lee J T: Operative complications and quality improvement. *Am J Surg* 1996; 171: 545-7
- 29) Alexander J W, Fisher J F, Boyajian M, Palmquist J, Morris M J: The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg* 1983; 118: 347-52
- 30) Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk B F: Risk factors for surgical wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987; 156: 967-73
- 31) Jones J K, Triplett R G: The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 237-9
- 32) Parienti J J, Thibon P, Heller I L, Le Roux Y, von Theobald P, Bensadoun H, et al: Hand-rubbing with an aqueous alcoholic solution vs traditional surgical hand-scrubbing and 30-day surgical site infection rates: a randomized equivalence study. *JAMA* 2002; 288: 722-7
- 33) Gerberding J L: Guideline for hand hygiene in health-care setting. *MMWR* 2002; 51: 1-45
- 34) Pereira L J, Lee G M, Wade K J: An evaluation of five protocols for surgical handwashing in relation to skin condition and microbial counts. *J Hosp Infect* 1997; 36: 49-65
- 35) Hobson D W, Woller W, Anderson L, Guthery E: Development and evaluation of a new alcohol-based surgical hand scrub formulation with persistent antimicrobial characteristics and brushless application. *Am J Infect Control* 1998; 26: 507-12
- 36) Cervantes-Sanchez C R, Gutierrez-Vega R, Vazquez-Carpizo J A: Syringe pressure irrigation of subdermic tissue after appendectomy to decrease the incidence of postoperative wound infection. *World J Surg* 2000; 24: 38-42
- 37) Sarr M G, Parikh K J, Minken S L, Zuidema G D, Cameron J L: Closed-suction versus Penrose drainage after cholecystectomy. A prospective, randomized evaluation. *Am J Surg* 1987; 153: 394-8
- 38) Latham R, Lancaster A P, Covington J F, Pirolo J S, Thomas C S: The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 607-12
- 39) Chrintz H, Vibits H, Cordtz T O, Harreby J S, Waadegaard P, Larsen S O: Need for surgical wound dressing. *Br J Surg* 1989; 76: 204-5
- 40) Claesson B E B, Holmlund D E W: Predictors of intraoperative bacterial contamination and postoperative infection in elective colorectal surgery. *J Hosp Infect* 1988; 11: 127-35
- 41) Culver D H, Horan T C, Gaynes R P, Martone W J, Jarvis W R, Emori T G, et al: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3B): 152S-7S

- 42) Gaynes R P, Culver D H, Horan T C, Edwards J R, Richards C, Tolson J S: Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: The national nosocomial infections surveillance system basic SSI risk index. *CID* 2001; 33 (Suppl 2): S69-77
- 43) Sawyer R G, Pruett T L: Wound infections. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 519-36
- 44) Owens W D, Felts J A, Spitznagel E L: ASA physical status classifications: a study of consistency of rating. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43
- 45) Haynes S R, Lawler P G P: An assessment of consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 1995; 50: 195-9
- 46) Salemi C, Anderson D, Flores D: American Society of Anesthesiology scoring discrepancies affecting the National Nosocomial Infection Surveillance system: Surgical-site-infection risk index rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 246-7
- 47) Haley R W, Culver D H, Morgan W M, White J W, Emori T G, Hooton T M: Identifying patients at high risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 206-15
- 48) Richards C, Jonathan E, Culver D, Emori T G, Tolson J, Gaynes R: Does using a laparoscopic approach to cholecystectomy decrease the risk of surgical site infection? *Ann Surg* 2003; 237: 358-62