



Title	良性疾患で腹腔鏡下子宮全摘出術を実施した女性における膣断端感染の危険因子に関する研究
Author(s)	都築, 陽欧子
Description	配架番号 : 2705
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14966号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14966
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85934
Type	doctoral thesis
File Information	TSUZUKI_Yoko.pdf



学 位 論 文

良性疾患で腹腔鏡下子宮全摘出術を実施した女性における

膣断端感染の危険因子に関する研究

(Studies on risk factors of vaginal cuff infection

in women undergoing laparoscopic hysterectomy

for benign gynecological diseases)

2022 年 3 月

北海道大学

都築 陽欧子

学 位 論 文

良性疾患で腹腔鏡下子宮全摘出術を実施した女性における

膣断端感染の危険因子に関する研究

(Studies on risk factors of vaginal cuff infection

in women undergoing laparoscopic hysterectomy

for benign gynecological diseases)

2022 年 3 月

北海道大学

都築 陽欧子

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	7 頁
研究デザインと対象者	7 頁
候補となるリスク因子の測定	8 頁
アウトカムである脛断端感染の判定	10 頁
統計解析	11 頁
結果	12 頁
考察	17 頁
TLH 後の脛断端感染について	17 頁
TLH 後の脛断端感染の危険因子とその対策	17 頁
TLH 後の脛断端感染の原因菌について	19 頁
今後の課題	19 頁
本研究の強みと限界	20 頁
結論	20 頁
謝辞	21 頁
利益相反	21 頁
引用文献	21 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. 都築陽欧子、平田匠、都築慎也、和田真一郎、玉腰暁子

Risk factors of vaginal cuff infection in women undergoing
laparoscopic hysterectomy for benign gynecological diseases

The journal of obstetrics and gynaecology research
7号 1502-1509 頁 (2021 年)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 都築陽欧子 堀内美香 土肥龍平 鈴木凜 浅井聡子 島袋朋乃 松本沙知子 小野洋輔 滝本可奈子 中谷真紀子 太田創 中島亜矢子 福士義将 和田真一郎 藤野敬史

腹腔鏡下单純子宮全摘出術における術後膣断端感染の予測因子の検討

第 60 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演
2020 年 8 月 27 日～29 日 大阪

要旨

【背景と目的】 子宮全摘出術は、婦人科領域で最も一般的に実施されている術式の一つであり、その多くは良性疾患に対し行われている。過去 20 年間で、婦人科領域では開腹手術に代わり、腹腔鏡手術が広く実施されるようになってきており、著者の所属する医療機関でも腹腔鏡下子宮全摘出術 (Total laparoscopic hysterectomy; TLH) を良性疾患に対し多数実施している。再入院を必要とする子宮全摘出術後の合併症として最も多い原因は、膣断端感染に代表される手術部位感染 (Surgical site infection; SSI) である。TLH は、開腹子宮全摘出術と比較し、SSI の発症は低いと言われているが、TLH 後の膣断端感染は経静脈的抗菌薬投与のため再入院を要することが多く、膣断端感染のリスク因子を同定して対策を講じることで術後経過を良好に保つことができると考えた。本研究では、良性疾患に対して実施した TLH における膣断端感染の予防策を検討するため、膣断端感染のリスク因子を同定することを目的とした。

【対象と方法】 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに手稲溪仁会病院産婦人科で、良性疾患に対し TLH を実施した 1,559 名を対象として後方視的コホート研究を実施した。アウトカムは、TLH の術後 30 日以内に発症した膣断端感染と定義し、米国疾病予防センターの SSI の診断基準に従って実施した担当医師の診断に基づき、バイタルサイン、身体所見、血液検査、婦人科内診所見、経膣超音波検査、CT (Computed Tomography) 検査などの結果もふまえて、著者は膣断端感染の有無を判定した。また、膣断端感染のリスク因子候補 (40 の因子) を術前・術中・術後にわけて列挙し、これらのリスク因子がアウトカムと関連するか、文献や医学的見地から臨床的な関連が示唆される変数を解析モデルに加え、多重ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】 1,559 名の患者のうち、71 名の患者 (4.6 %) が術後 30 日以内に膣断端感染を発症した。単変量解析の結果では、現在の喫煙、癒着防止剤としてのセプラフィラムの使用、術後 2 日目の血液検査における白血球数および C-reactive protein (CRP) 値、子宮腺筋症の病理結果、術後の膣断端血腫形成が、膣断端感染の発症と有意な正の関連を示した。また、多変量解析の結果、術前因子として現在の喫煙 (オッズ比 (Odds ratio; OR), 2.5 ; 95% 信頼区間 (Confidence interval; CI), 1.4-4.1)、術中因子として癒着防止剤としてのセプラフィラムの使用 (OR, 8.6 ; 95%CI, 1.9-30.8)、術後因子として術後 2 日目の CRP 値 (OR, 1.1 ; 95%CI, 1.0-1.2)、術後の膣断端血腫形成 (OR, 8.2 ; 95%CI, 2.4-28.1) が膣断端感染の発症と有意な正の関連を示した。なお、14 名の患者が膣断端血腫を形成し、そのうち 5 名 (35.7 %) が予防的に抗菌薬を服

用したが、服用した患者で腔断端感染を発症した者はいなかった。一方、抗菌薬を服用しなかった9名の患者のうち、4名(44.4%)が腔断端感染を発症した。

【考察】 今回の研究で、TLH後の腔断端感染のリスクを高める4つの危険因子が同定された。術前の危険因子である喫煙は組織の酸素化低下や酸素消費量低下により虚血を引き起こす。さらに繊維芽細胞の機能を抑制するため新生血管形成と創傷リモデリングを低下させる。その結果喫煙者の創傷治癒過程が遅延し、SSIの発生率が高まるとされる。手術前には患者と周術期の禁煙について話し合い、TLHの少なくとも4週間には禁煙を開始するよう勧めるべきである。

術中の危険因子であるセプラフィルムは手術終了時に使用され、留置された後にゲル状になり、およそ7日間貼付した組織に留まり、その間に正常な組織修復が行われる。このように、セプラフィルムは物理的バリアとして癒着防止効果を発揮し、術後の癒着の発生率を低下させる。その利点にもかかわらず、腹腔内膿瘍形成、腸管吻合部不全による腸管内容の漏出、腹水の貯留、無菌性腹膜炎などのリスクが稀に上昇することが報告されている。しかし、今回の研究でセプラフィルムを使用したのは、わずか15名と少なく、セプラフィルムの使用とTLH後の腔断端感染発症との因果関係を示すためには更に大規模のデータベースを用いた研究が必要であると考えられる。

術後の危険因子として、術後2日目の血液検査でのCRP値と術後の腔断端血腫形成が同定された。当院では、TLHを受ける全ての患者に対してクリニカルパスを適応し、術後2日目に血液検査を行っている。本研究では、術後腔断端感染を発症した患者の術後2日目におけるCRP値の中央値は3.3(四分位範囲(Interquartile range; IQR), 1.6-5.9) mg/dLで、腔断端感染を発症した群と腔断端感染を発症しなかった群の間に統計学的有意差を認めたものの、腔断端感染のない患者の術後2日目におけるCRP値の中央値は2.1(IQR, 1.1-3.6) mg/dLであり、その差はわずかであった。術後2日目のCRP値から、その後に発症する腔断端感染を予測することは困難であると推測される。TLH後の腔断端血腫形成は、腔断端感染の危険因子と判明した。予防的に抗菌薬を服用した患者で、その後の腔断端感染を発症した者はいなかったことから、TLH後に腔断端血腫を形成した場合、その後の腔断端感染の発症を予防する目的で、予防的な抗菌薬の服用が有効である可能性が示唆された。

【結論】 良性疾患に対しTLHを実施した患者において、術前における喫煙、術中における癒着防止剤としてのセプラフィルムの使用、術後2日目の血液検査におけるCRP値、ならびに術後の腔断端血腫形成が、TLH後の腔断端感染発症のリスク因子として同定された。TLHを行うにあたり、患者にTLHの少

なくとも4週間から周術期の禁煙を推奨するとともに、術後に腔断端血腫を形成した際は、予防的に抗菌薬を投与することが、その後の腔断端感染の発症リスクを低下させる上で望ましいと考えられた。

略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

BMI Body mass index

CI Confidence interval

CRP C-reactive protein

CT Computed Tomography

ESBL Extended spectrum β -lactamases

IQR Interquartile range

OR Odds ratio

QOL Quality of life

SSI Surgical site infection

TLH Total laparoscopic hysterectomy

緒言

手術部位感染 (SSI) は、「手術部位の感染症で、人工物留置がない場合術後 30 日以内に生ずるもの」と定義され (Horan et al., 1992)、子宮摘出術後の一般的な合併症である (Lachiewicz et al., 2015)。SSI の大部分は病院から自宅へ退院後に発症する (Steiner and Strand, 2017)。子宮摘出術後に再入院を余儀なくされた患者に最も多く見られる合併症の一つが SSI である (Catanzarite et al., 2015b)。SSI は、患者と医療システムの双方にとって、社会的・経済的に大きな負担となることが多い (Anderson et al., 2008; Bakkum-Gamez et al., 2013; Merkow et al., 2015; Roy et al., 2014; Wick et al., 2013)。

子宮摘出術は、婦人科領域の最も一般的な手術の一つとされており、その大部分は良性疾患に対して行われている (Clarke-Pearson et al., 2013; Ghezzi et al., 2009; Wright et al., 2013)。術中の出血量減少、術後疼痛の軽減、入院期間の短縮、日常生活へ早期復帰可能といったメリットを有する、患者に負担の少ない低侵襲手術である腹腔鏡手術 (Jacoby et al., 2009; Nieboer et al., 2009) が、婦人科領域では過去 20 年間で開腹手術に代わって広く普及した (Clarke-Pearson et al., 2013; Grigoriadis et al., 2021)。腹腔鏡手術による子宮摘出術の実施件数は増加し、一方開腹手術による子宮摘出術の実施件数は減少している (Chang et al., 2020; Clarke-Pearson and Geller, 2013)。例えば台湾では、1998 年に 27.6 % であった腹腔鏡手術による子宮摘出術が 2012 年には 52.9 % と大幅に増加し、それと同時に開腹手術による子宮摘出術が 62.7 % から 36.5 % に減少していた (Huang et al., 2020; Lin et al., 2021)。同様に米国では、2004 年から 2014 年にかけて、腹腔鏡下で実施された子宮摘出術の割合は 17.0 % から 61.9 % へ上昇し、開腹手術で実施された子宮摘出術の割合は 60.2 % から 25.6 % へ減少した (Thompson et al., 2018)。

腹腔鏡下子宮全摘出術 (TLH) 後の SSI 発生率は、文献により差はあるものの、開腹子宮全摘出術後の SSI 発生率の約半数程度に低下することが報告されている (Lachiewicz et al., 2015; Mahdi et al., 2014; Roy et al., 2014)。しかし、腹腔鏡下子宮摘出術後の SSI は決して稀な合併症ではない (Lachiewicz et al., 2015)。著者の所属する医療機関では TLH を良性疾患に対し多数実施しているが、著者の経験では、特に TLH 後の SSI としての膣断端感染は、再入院し経静脈的抗菌薬投与による治療を必要とすることが多い。また、TLH 後の膣断端感染は、患者の精神的ストレスなどにより、その後の生活の質 (Quality of life; QOL) を低下させることがあると言われており (Casarin et al., 2020)、膣断端感染を予防することで、TLH 後の QOL を改善できる可能性がある。したが

って、膣断端感染の危険因子を特定することは、その罹患率や再入院率を低下させ、患者と医療システムの双方の負担を軽減するために、臨床的に極めて重要である。そのため、本研究では、良性疾患に対して実施した TLH における膣断端感染の予防策を検討するため、膣断端感染のリスク因子を同定することを目的とした。

方法

研究デザインと対象者

本研究は、北海道札幌市にある手稲溪仁会病院で、2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の間に TLH を受けた女性を対象とし、電子カルテを参照した後方視的コホート研究である。婦人科悪性疾患のために TLH を受けた女性は除外した。また、電子カルテ上のデータが欠損している症例も除外した。最終的に、良性疾患の適応で TLH を受けた女性 1,559 人を本研究に含めた(図 1)。

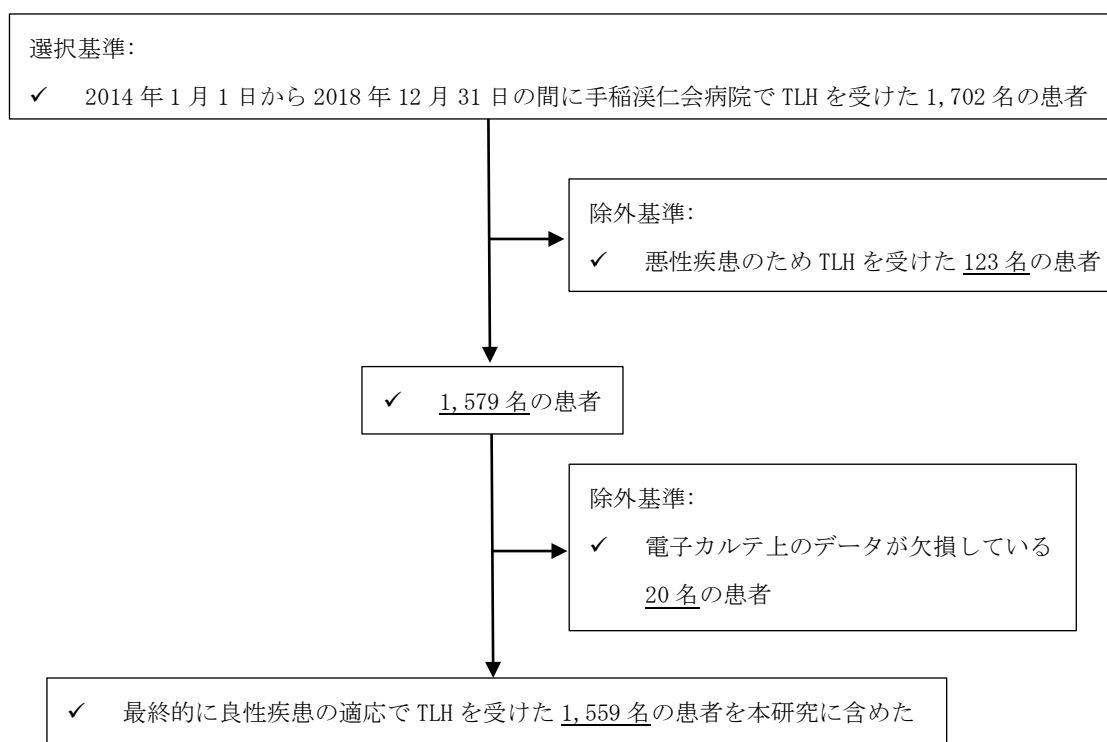


図 1. 本研究の対象者選択/除外基準

全ての患者が、手術室で手術執刀開始の 60 分以内に経静脈的予防的抗菌薬を投与された。術中の再投与は 3 時間ごとに行った。全ての患者は手術の 1

日前に入院し、当科のクリニカルパスに従って術後 2 日目に血液検査を行った（表 1）。

表 1. 手稲溪仁会病院における TLH のクリニカルパス

患者は TLH の手術前日に入院し、入院日に麻酔科を受診する。手術室で手術執刀開始の 60 分以内に麻酔科医師により経静脈的予防的抗菌薬を投与する。術中の再投与は 3 時間ごと行う。術後 2 日目に血液検査と担当医師による退院診察を行う。術後 3 日目に退院する。
--

腔断端感染の予防策を考える上では、どの時期に注意すべきリスク因子であるかを知る必要があるため、本研究では候補となる腔断端感染のリスク因子を術前・術中・術後にわけて検討を行った。

本研究は、手稲溪仁会病院の倫理委員会の承認を得た（承認番号：2018121）。インフォームドコンセントは、手稲溪仁会病院のホームページに掲載されているオプトアウトの形で得ている。

(http://www.keijinkai.com/teine/wapadmin/wp-content/uploads/2019/04/190331_rinriikaigian-H30.pdf)

候補となるリスク因子の測定

患者背景や手術などに関連する 40 の因子を収集した（表 2）。これらの因子は、術前（患者背景、併存疾患、手術前 90 日以内の術前血液検査値など）、術中（手術に関連する因子、検体の回収方法、TLH 以外に実施した手術手技、使用した癒着防止剤の種類、術中の合併症など）、術後（術後 2 日目の血液検査値、病理結果、腔断端感染発症前に確認された腔断端血腫や再手術を必要とした腔断端出血など）の 3 つのカテゴリーに分けて測定した。

経験豊富な執刀医師とは、日本産科婦人科内視鏡学会技術認定制度委員会で「産婦人科領域における内視鏡手術を安全かつ円滑に施行する技量を有する医師」と認定された執刀医師（日本産科婦人科内視鏡学会認定腹腔鏡技術認定医）、もしくはそれと同等の手術技術を有する執刀医師と定義した。

(<http://www.jsgoe.jp/pdf/member/top/pdf66.pdf>)

表 2. 因子の定義と測定方法

因子	定義	測定方法
術前因子		
経産回数	過去の出産した回数	患者への問診
経膈分娩の既往	過去の経膈分娩の有無	
帝王切開の既往	過去の帝王切開による分娩の有無	
腹部手術の既往	過去の腹部手術の有無	
	米国麻酔科学会における手術前の患者の全身状態分類	麻酔科医師の診断
	Class 1: 健康な患者	
米国麻酔学会による術前状態分類	Class 2: 軽度な全身疾患がある患者（コントロール良好な高血圧症や糖尿病など）	
	Class 3: 高度な全身疾患がある患者（脳梗塞後、狭心症後、維持透析など）	
術中因子		
腹腔内癒着	担当医師が、手術中の所見で腹腔内癒着の有無を判断した	電子カルテに記載されている手術記録の参照
子宮回収方法		
経膈的子宮回収	担当医師が、摘出した子宮を経膈的に回収した	
モルセレーターによる子宮回収	担当医師が、摘出した子宮を経腹的にモルセレーターを用いて回収した	
検体重量	摘出した手術検体の総重量	
TLH に追加した術式		
付属器切除術	卵巣と卵管の切除	
卵巣嚢腫摘出術	卵巣嚢腫のみ摘出し、卵巣は温存	
卵管切除術	卵管の切除	
癒着防止剤	手術後の生体組織の癒着を防止するために使用されるもの	
ベリプラスト P	組織の接着・閉鎖を目的としたフィブリン接着剤	
ボルヒール	組織の接着・閉鎖を目的としたフィブリン接着剤	
インターシード	酸化再生セルロースによるシート状の吸収性癒着防止材	
セブラフィルム	ヒアルロン酸ナトリウム及びカルボキシメチルセルロースによるフィルム状の吸収性癒着防止材	
アドスプレー	デキストリンを主成分とするスプレー状の吸収性癒着防止材	

術後因子

病理検査結果		電子カルテに記載されている病
子宮筋腫	子宮を構成している平滑筋組織由来の良性腫瘍	理検査結果の参照
子宮腺筋症	子宮内膜に類似した組織が、子宮平滑筋組織の中で増殖する疾患	
子宮内膜症	子宮内膜に類似した組織が、主に卵巣や骨盤腹膜などの子宮内膜以外の場所で増殖する疾患	
術後腔断端出血	TLH 後に止血のために再手術を要した腔断端部からの出血で、腔断端感染発症の前に生じたもの	電子カルテに記載されている診療記録の参照
術後腔断端血腫	TLH 後に形成された腔断端部の血腫で、腔断端感染発症の前に生じたもの	

アウトカムである腔断端感染の判定

腔断端感染の症状は、発熱、膿性腔分泌物、骨盤痛、腹痛、腰痛として現れることが多い (Clarke-Pearson et al., 2013)。著者は、米国疾病予防センターの SSI の診断基準 (Horan et al., 2008, 1992) に従って、腔断端感染を「TLH 術後 30 日以内に発症した腔断端感染」と定義した (表 3)。SSI は、感染部位により表層切開創、深部切開創、臓器/体腔の 3 つに分けられる。腔断端感染は、子宮摘出術中に腔が開放されるため、深部切開創と臓器/体腔 SSI のカテゴリーの区別が難しく、両者に分類される (Lake et al., 2013)。米国疾病予防センターの SSI の診断基準に従って実施した担当医師の診断に基づき、バイタルサイン、身体所見、血液検査、婦人科内診所見、経腔超音波検査、CT (Computed Tomography) 検査などの結果もふまえて、著者は腔断端感染の有無を判定した。

表 3. 米国疾病予防管理センターによる手術部位感染の定義

表層切開創 SSI
表層切開創 SSI は、以下の (a)、(b)、(c) の 3 つの基準を全て満たさなければならない。
(a) 術後 30 日以内に発生する。
(b) 手術創の皮膚または皮下組織のみに感染が起こっている。
(c) 以下の少なくとも 1 つにあてはまる。
(c-1) 表層創からの膿性排液がある。
(c-2) 表層創から無菌的に採取した液体、または組織の培養から細菌が検出される。
(c-3) 表層切開創が手術医師によって意図的に開放され、かつ培養陽性または培養されていない。なおかつ、以下の感染の徴候や症状の少なくとも 1 つに該当する (培養陰性の場合はこの基準を満たさない)。

疼痛、圧痛、限局性腫脹、発赤、熱感

(c-4) 手術医師や担当医師により表層創感染と診断される。

深部切開創 SSI

深部切開創 SSI は、以下の (a)、(b)、(c) の 3 つの基準を全て満たさなければならない。

(a) 埋入物を置いていない場合は術後 30 日以内に、埋入物を置いた場合は術後 1 年以内に感染が発生し、感染が手術手技に関連していると思われる。

(b) 感染が切開創の深部軟部組織(筋膜と筋層)に及んでいる。

(c) 以下の少なくとも 1 つにあてはまる。

(c-1) 手術部位の臓器 / 体腔部分からではなく、深部切開創から膿性排液がある。

(c-2) 深部切開創が自然に離開した場合、あるいは手術医師によって意図的に開放されかつ切開創の培養が陽性、または培養がされてない。なおかつ、以下の感染の徴候や症状のうち少なくとも一つに該当する(培養陰性の場合はこの基準を満たさない)。

発熱(>38 °C)、限局した疼痛もしくは圧痛

(c-3) 深部切開創に及ぶ膿瘍または他の感染の証拠が、直接的検索、再手術中、病理組織学的、放射線学的検査によって発見される。

(c-4) 手術医師または担当医師による深部切開創 SSI の診断。

臓器/体腔 SSI

臓器/体腔 SSI は、手術手技中に開放、あるいは操作された、皮膚切開創・筋膜・筋層を除く身体の中の部分にも及ぶ。臓器/体腔 SSI は、以下の (a)、(b)、(c) の 3 つの基準を全て満たさなければならない。

(a) 埋入物を置いていない場合は術後 30 日以内に、埋入物を置いた場合は術後 1 年以内に感染が発生し、感染が手術手技に関連していると思われる。

(b) 感染は、手術手技中に開放されあるいは操作された身体の内臓のいずれかの部分に及ぶ(切開創、筋膜または筋層を除く)。

(c) 以下の少なくとも 1 つにあてはまる。

(c-1) 刺創を通じて臓器/体腔に留置されているドレーンから膿性排液がある。

(c-2) 臓器/体腔から無菌的に採取した液体または組織の培養から細菌が検出される。

(c-3) 臓器/体腔に及ぶ膿瘍または他の感染の証拠が、直接的検索、再手術中、病理組織学的、放射線学的検査によって発見される。

(c-4) 手術医または担当医師による臓器/体腔 SSI の診断。

統計解析

連続変数は全て非正規分布であったため、データは中央値(四分位範囲(interquartile range; IQR))を記載した。カテゴリ変数は、n (%) を記載した。TLH 後の腔断端感染に関連する危険因子を同定するために、単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比(Odds ratio; OR) および 95% 信頼区間(Confidence interval; CI) を推定した。両群間の各変数の比較では、カテゴリ変数にはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を、連続

変数には Mann-Whitney U 検定を使用した。文献や医学的見地から臨床的な関連が示唆される変数を解析モデルに加え、多重ロジスティック回帰分析を行った。

有意性の検定はすべて両側検定とし、 P 値は 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。統計解析には統計ソフト R 3.6.1 を使用した (Ihaka et al., 1996)。

結果

患者の臨床的背景を表 4 に示す。患者の年齢の中央値は 46.0 歳 (IQR, 43.0~49.0 歳)、BMI (Body mass index) は 22.4 (IQR, 20.4~25.4) kg/m^2 であった。1,559 人の患者のうち、71 人 (4.6 %) が TLH 術後 30 日以内に膣断端感染を発症した。膣断端感染の発症時期の中央値は、術後 7 日目 (IQR, 術後 5~9 日目) であった。

表 4. 良性疾患のため TLH を受けた患者の臨床的背景と単変量解析

データは中央値 (四分位範囲 (interquartile range; IQR) もしくは n (%) を記載した。

	膣断端感染群	膣断端感染なし群	P -value
患者数	71 (4.6 %)	1488	
術前因子			
年齢 (歳)	45.0 (42.0-48.0)	46.0 (43.0-49.0)	.151
BMI (kg/m^2)	23.2 (21.0-25.7)	22.4 (20.4-25.3)	.466
経産回数			
未経産	21 (29.6 %)	497 (33.4 %)	.551
1 回経産	17 (23.9 %)	304 (20.4 %)	
2 回経産	23 (32.3 %)	530 (35.6 %)	
3 回経産	8 (11.3 %)	140 (9.4 %)	
4-7 回経産	2 (2.8 %)	17 (1.1 %)	
経膣分娩の既往	43 (60.6 %)	885 (59.5 %)	.950
帝王切開の既往	12 (16.9 %)	208 (14.0 %)	.605
糖尿病	0 (0.0 %)	24 (1.6 %)	.623
現在の喫煙	26 (36.6 %)	281 (18.9 %)	<.001
米国麻酔学会による術前状態分類			
Class 1	49 (69.0 %)	934 (62.8 %)	.280
Class 2-3	22 (31.0 %)	554 (37.2 %)	

術前血液検査			
ヘモグロビン値, g/dl	12.8 (11.5-13.7)	12.8 (11.9-13.7)	.818
血小板数, $10^4/\mu\text{L}$	26.4 (22.6-31.7)	26.1 (22.2-30.6)	.608
腹部手術の既往	25 (35.2 %)	561 (37.7 %)	.766
術中因子			
腹腔内癒着	30 (42.3 %)	457 (30.7 %)	.055
子宮回収方法			
経腔的子宮回収	68 (95.8 %)	1381 (92.8 %)	.474
モルセレーターによる子宮回収	3 (4.2 %)	118 (7.9 %)	.167
検体重量, g	287.4 (169.4-427.5)	283.0 (178.2-460.8)	.778
術中出血量, g	80.0 (20.0-200.0)	50.0 (20.0-100.0)	.054
経験豊富な執刀医師	48 (67.6 %)	879 (59.1 %)	.191
手術時間, 分	147.0 (103.5-189.5)	132.0 (105.0-168.0)	.123
術中輸血	0 (0.0 %)	7 (0.5 %)	1.00
TLH に追加した術式(複数選択あり)			
付属器切除術	7 (9.9 %)	252 (16.9 %)	.161
卵巣嚢腫摘出術	5 (7.0 %)	83 (5.6 %)	.594
卵管切除術	35 (49.3 %)	614 (41.3 %)	.223
癒着防止剤			
ベリプラスTP	13 (18.3 %)	291 (19.6 %)	.916
ボルヒール	5 (7.0 %)	170 (11.4 %)	.336
インターシード	47 (66.2 %)	893 (60.0 %)	.360
セプラフィルム	3 (4.2 %)	12 (0.8 %)	.028
アドスプレー	2 (2.8 %)	77 (5.2 %)	.578
手術中に生じた臓器損傷の合併症			
尿管損傷	0 (0.0 %)	4 (0.3 %)	1.00
膀胱損傷	0 (0.0 %)	5 (0.3 %)	1.00
腸管損傷	0 (0.0 %)	3 (0.2 %)	1.00
術後因子			
術後2日目の血液検査			
白血球数, mm^3	6830 (5580-8495)	6360 (5390-6703)	.029
ヘモグロビン値, g/dl	11.4 (9.9-12.4)	11.6 (10.6-12.5)	.079
血小板数, $10^4/\mu\text{L}$	23.1 (18.3-26.6)	22.3 (18.9-23.1)	.975

CRP 値, mg/dL	3.3 (1.6-5.9)	2.1 (1.1-3.6)	<.001
病理検査結果(複数選択あり)			
子宮筋腫	57 (80.3 %)	1275 (85.7 %)	.067
子宮腺筋症	25 (35.2 %)	353 (23.7 %)	.039
子宮内膜症	18 (25.4 %)	303 (20.4 %)	.387
術後腔断端出血	1 (1.4 %)	1 (0.1 %)	.089
術後腔断端血腫	4 (5.6 %)	10 (0.7 %)	.003

感染者のうち、最も多いのは複数菌感染であり(35.2 %)、腔内培養検査で好気性菌と嫌気性菌の混合、または複数の好気性菌の混合細菌叢が見られた(表 5)。

表 5. 腔内培養で同定された細菌(n = 71)

データは、n (%) を記載した。

好気性菌と嫌気性菌の混合	13 (18.3 %)
複数の好気性菌の混合	12 (16.9 %)
<i>Escherichia coli</i>	4 (5.6 %)
Coagulase-negative staphylococcus	4 (5.6 %)
Group B <i>Streptococcus</i>	3 (4.2 %)
<i>Enterococcus</i> sp.	3 (4.2 %)
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i>	2 (2.8 %)
<i>Bacteroides fragilis</i>	2 (2.8 %)
α - <i>Streptococcus</i>	1 (1.4 %)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (1.4 %)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (1.4 %)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 (1.4 %)
細菌発育なし	24 (33.8 %)

術前、術中、術後の因子と、TLH 術後 30 日以内の腔断端感染の発症との解析結果を表 6 に示した。単変量解析では、現在の喫煙 (OR, 2.5; 95% CI, 1.5-4.1)、癒着防止剤としてのセプラフィラムの使用 (OR, 7.8; 95% CI, 1.4-36.3)、術後 2 日目の血液検査での白血球数 (OR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.3)、術後 2 日目の血液検査での CRP (C-reactive protein) 値 (OR, 1.1; 95% CI, 1.0-1.2)、

子宮腺筋症の病理結果（OR, 1.7; 95% CI, 1.1-2.9）、術後の腔断端血腫形成（OR, 8.8; 95% CI, 2.7-28.9）が腔断端感染のリスクを有意に上昇させた。

多重ロジスティック回帰分析の変数として、術前因子として現在の喫煙、術中因子として腹腔内癒着、術中出血量、癒着防止剤としてのセプラフィルムの使用、術後因子として術後2日目のCRP値、術後腔断端血腫形成を選択した。多変量解析の結果、現在の喫煙（OR, 2.5; 95%CI, 1.4-4.1）、癒着防止剤としてのセプラフィルムの使用（OR, 8.6; 95%CI, 1.9-30.8）、術後2日目のCRP値（OR, 1.1; 95%CI, 1.0-1.2）、術後の腔断端血腫形成（OR, 8.2; 95%CI, 2.4-28.1）が腔断端感染の発症と有意な正の関連を示した。

表 6. TLH 後の腔断端感染に関する単変量解析と多重ロジスティック回帰分析

	単変量解析				多重ロジスティック回帰分析			
	OR	95% CI lower	95% CI upper	P-value	Adjusted OR	95% CI lower	95% CI upper	P-value
術前因子								
年齢（歳）	1.0	0.9	1.0	.151				
BMI, kg/m ²	1.0	1.0	1.1	.466				
経産回数 (reference=未経産)								
1 回経産	1.3	0.7	2.6	.389				
2 回経産	1.0	0.6	1.9	.936				
3 回経産	1.4	0.6	3.1	.451				
4-7 回経産	3.0	0.4	11.3	.166				
経膈分娩の既往	1.0	0.6	1.7	.950				
帝王切開の既往	1.3	0.7	2.4	.605				
糖尿病	0.4	0.03	6.9	.623				
現在の喫煙	2.5	1.5	4.1	<.001	2.5	1.4	4.1	<.001
米国麻酔学会による術前 状態分類(reference=Class 1)								
Class 2-3	0.8	0.4	1.2	.283				
術前血液検査								
ヘモグロビン値, g/dl	1.0	0.8	1.1	.818				
血小板数, 10 ⁴ /μL	1.0	1.0	1.0	.608				
腹部手術の既往	0.9	0.5	1.5	.766				

術中因子

腹腔内癒着	1.7	1.0	2.7	.055	1.5	0.9	2.5	.132
経腔的子宮回収	1.8	0.5	5.7	.474				
モルセレーターによる 子宮回収	0.5	0.2	1.7	.167				
検体重量, g/100	1.0	0.9	1.1	.767				
術中出血量, g	1.0	1.0	1.0	.054	1.0	1.0	1.0	.276
経験豊富な執刀医師	1.4	0.9	2.4	.191				
手術時間, 分/100	1.3	1.0	1.8	.074				
術中輸血	1.4	0.1	24.4	1.00				
TLH に追加した術式 (複数選択あり)								
付属器切除術	0.4	0.2	0.9	.161				
卵巣嚢腫摘出術	1.0	0.4	2.5	.594				
卵管切除術	1.4	0.9	2.2	.223				
癒着防止剤 (reference=癒着防止剤なし)								
ベリプラスト P	1.2	0.5	3.4	.661				
ボルヒール	0.8	0.2	2.9	.779				
インターシード	1.5	0.6	4.1	.406				
セプラフィルム	7.8	1.4	36.3	.011	8.6	1.9	30.8	.001
アドスプレー	0.7	0.1	2.9	.665				

臓器損傷の合併症

尿管損傷	2.3	0.1	43.3	1.00
膀胱損傷	1.9	0.1	34.4	1.00
腸管損傷	3.0	0.2	58.0	1.00

術後因子

術後 2 日目の血液検査

白血球数, mm ³ /1000	1.2	1.1	1.3	<.001	1.0	1.0	1.0	.199
ヘモグロビン値, g/dl	0.8	0.7	1.0	.079				
血小板数, 10 ⁴ /μL	1.0	1.0	1.0	.975				
CRP 値, mg/dL	1.1	1.1	1.2	<.001	1.1	1.0	1.2	.008

病理検査結果

(複数選択あり)

子宮筋腫	0.6	0.3	1.0	.067				
子宮腺筋症	1.7	1.1	2.9	.039				
子宮内膜症	1.3	0.8	2.3	.387				
術後陰断端出血	21.2	1.3	343.1	.089				
術後陰断端血腫	8.8	2.7	28.9	.003	8.2	2.4	28.1	<.001

考察

TLH 後の陰断端感染について

Neiboer らは、過去の文献を検証した結果、TLH 後の陰断端感染の発症率は 3.48 %であると報告している(Nieboer et al., 2009)。今回の研究では、TLH 術後 30 日以内の陰断端感染率は 4.6 %であり、過去の研究で報告された発症率とほぼ同等な結果であった。

TLH 後の陰断端感染の危険因子とその対策

今回の研究で、TLH 後の陰断端感染のリスクを高める 4 つの危険因子が同定された。術前の危険因子については、現在の喫煙が術後の陰断端感染との間に有意な関連が認められた。先行研究で、現在の喫煙が子宮摘出術後の深部切開創と臓器/体腔 SSI の発生頻度を増加させると報告されている(Brown et al., 2019; Lake et al., 2013)。その機序として煙草の成分であるニコチン、一酸化炭素、シアン化水素に着目して、喫煙が創傷治癒に及ぼす悪影響が説明されている。ニコチンは交感神経刺激薬であり、ノルエピネフリンの放出を誘発し、最終的に末梢血管収縮を引き起こし、組織の低灌流をもたらす。ニコチンはまた、血小板の接着を促進し、灌流をさらに低下させる微小血栓の形成をもたらす(Sørensen, 2012a)。一酸化炭素は、酸素よりも高い親和性でヘモグロビンに結合するため、組織の酸素化低下の主な原因ともなる。シアンは酸化的代謝に関与する主要な酵素を阻害し、創傷治癒過程で極めて重要な役割を果たす組織の酸素消費量を低下させる(Guo et al., 2010; Silverstein, 1992)。また、喫煙は線維芽細胞の機能を抑制するため、新生血管形成と創傷リモデリングを低下させると考えられている(Sørensen, 2012b)。その結果喫煙者の創傷治癒過程が遅延し、SSI の発生率が高まる(Grønkjær et al., 2014; Hersey et al., 1983; Krueger et al., 2001)。手術前の禁煙の創傷治癒への影響についてであるが、少なくとも手術の 4 週間前から禁煙を行った群では、それより短い期間の禁煙群よりも創傷治癒合併症のリスクを有意に低下させた(Mills et al., 2011)。手術前には患者と周術期の禁煙について話し合い、TLH の少なくとも 4 週間には

禁煙を開始するよう勧めるべきである (Grønkjær et al., 2014; Mills et al., 2011; Zucker et al., 2021)。

術中の危険因子については、癒着防止剤としてのセプラフィルムの使用が同定された。セプラフィルムは半透明のフィルム状の形態をしており、生体吸収性材料である。原材料としてヒアルロン酸ナトリウム及びカルボキシメチルセルロースを 2:1 の割合 (重量比) で含有する。セプラフィルムは、腹腔内に留置された後、24～48 時間以内に水和したゲル状になり、およそ 7 日間貼付した組織に留まり、その間に正常な組織修復が行われる。7 日間後に体内に吸収された後は、28 日以内に体外へ排出される (David et al., 2005)。このようにセプラフィルムは、物理的バリアとして癒着防止効果を発揮し、術後の癒着の発生率を低下させる (Beck et al., 2003; Becker, 1996; Diamond, 1996; Zeng et al., 2007)。その利点にもかかわらず、腹腔内膿瘍形成、腸管吻合部不全による腸管内容の漏出 (Beck et al., 2003)、腹水の貯留、無菌性腹膜炎などのリスクが稀に上昇することが報告されている (David et al., 2005; Huang et al., 2012; Tyler et al., 2008)。その理由として、David らは、セプラフィルムが異物反応のような強い炎症反応を引き起こす可能性があるとして報告している (David et al., 2005)。しかし、今回の研究でセプラフィルムを使用したのはわずか 15 名と少なく、セプラフィルムの使用と TLH 後の膣断端感染発症との因果関係を示すためには、更に大規模のデータベースを用いた研究が必要であると考えられる。

術後の危険因子として、術後 2 日目の血液検査での CRP 値と術後の膣断端血腫形成が同定された。当院では、TLH を受ける全ての患者に対して、クリニカルパスを適応し、術後 2 日目に血液検査を行っている。今回の研究では、術後膣断端感染を発症した患者の術後 2 日目における CRP 値の中央値は 3.3 (IQR, 1.6-5.9) mg/dL で、膣断端感染を発症した群と膣断端感染を発症しなかった群の間に統計学的有意差を認めたものの、膣断端感染のない患者の術後 2 日目における CRP 値の中央値は 2.1 (IQR, 1.1-3.6) mg/dL と、その差はわずかであった。特に合併症なく経過した TLH 後の術後 2 日目での CRP の範囲は、2.5～4.5 mg/dL であったとの報告があり (干場ら., 2001; Pinar et al., 2021)、本研究での膣断端感染発症群と膣断端感染非発症群の CRP 値とほぼ同等な結果である。術後 2 日目の CRP 値から、その後に発症する膣断端感染を予測することは困難であるが、CRP 値が著明に高値の場合は SSI を含む炎症の存在を視野に入れた対策 (CT 検査などの画像検査の実施や血液・尿・膣内などの培養検査の提出、抗生剤の予防的投与、入院期間の延長、退院後の早期外来受診など) を検討する必要があると考える。

開腹子宮摘出術後の血腫形成や帝王切開後の血腫形成は、細菌増殖の媒体となるため、SSI を引き起こしやすいと過去の研究で報告されている (Ahmed et al., 2001; Olsen et al., 2008)。また、膣断端血腫を含む皮下の血腫があると、物理的なバリアとして創部の癒合、治癒、血管の再生を妨げる可能性がある (Saeed et al., 2019)。術後感染を防ぐためには、手術中に愛護的な操作を行い、血腫を除去し、最後に止血を維持して手術を終了することが重要である (Ahmed et al., 2001; Alicia et al., 1999; Hemsell, 1989; Lachiewicz et al., 2015)。本研究では、膣断端血腫を形成した患者で再手術や経膣的な膣断端血腫穿刺を受けた患者はおらず、全員が保存的治療を受けた。膣断端血腫を有する 14 名の患者のうち、5 名 (35.7 %) が担当医師から処方された予防的抗菌薬を服用した。予防的に抗菌薬を服用した 5 名の患者では、その後の膣断端感染を発症した患者はいなかった。一方、予防的に抗菌薬を服用しなかった 9 名の患者では、4 名 (44.4 %) が膣断端感染を発症した。したがって、TLH 後に膣断端血腫を形成した場合、その後の膣断端感染の発症を予防する目的で、予防的な抗菌薬の服用が有効である可能性が示唆された。

TLH 後の膣断端感染の原因菌について

本研究では、膣断端感染は主に複数菌感染が原因であることがわかった。子宮摘出術のように手術中に膣を開放すると、好気性のグラム陽性球菌を主体とする細菌叢を有する皮膚からの細菌に加えて、膣内の好気性菌や嫌気性菌からなる内因性細菌叢が、上行性に膣断端部と接触する。そのため、膣断端感染の原因細菌は一般的に、複数菌である (Lachiewicz et al., 2015; Lazenby and Soper, 2010; David et al., 2018; Soper, 1993)。

今後の課題

今回の研究では、良性疾患で TLH を受けた患者のみを対象とした。本研究では、手術時間は TLH 後の膣断端感染の独立した危険因子ではなかったが、過去の多くの研究では、手術時間の長さは深部切開創と臓器/体腔 SSI を含む SSI の危険因子として同定されている (Brown et al., 2019; Catanzarite et al., 2015a; Mahdi et al., 2014; Pop-Vicas et al., 2017)。Yüksel らの研究では、腹腔鏡下子宮全摘術の手術時間は良性疾患よりも悪性疾患の方が長くなる傾向にあることが示されており (Yüksel et al., 2020)、そのため悪性疾患の方が腹腔鏡下子宮全摘術後の膣断端感染の罹患率が高くなる可能性がある。Katherine らは、良性と悪性疾患で腹腔鏡下子宮全摘術後の深部切開創と臓器/体腔 SSI の発生率に差は見られなかったと報告しているが (O' Hanlan et al.,

2012)、悪性疾患で腹腔鏡下子宮全摘術を受けた患者の SSI の危険因子を検討するためには、さらなる研究が必要であろう。

本研究の強みと限界

本研究の強みは、当院のデータベースに詳細な周術期の情報が含まれていることである。さらに、この研究の対象とした患者は、当院でのクリニカルパスに則った標準化された周術期管理を行っている。また、当院は日本において婦人科腹腔鏡手術を数多く実施している有数の専門医療機関の一つであり、本研究は日本における婦人科腹腔鏡領域において大規模な研究と言える。

一方で、この研究にはいくつかの限界もあり、結果の解釈には注意が必要である。第一に、本研究は、電子カルテの記録からは参照できない手術に関する要因（子宮筋腫の位置や大きさなどによる手術の難易度、執刀医師による手術中の組織の扱い方の違いや手術終了時の止血の状態など）に関連したバイアスを有している。第二に、著者は担当医師の診断に基づいて、患者が膣断端感染に罹患しているかどうかを判定した。著者は全ての患者の電子カルテを参照し担当医師の判定が妥当であることを確認しているが、その判定が実際には間違っている可能性は否定できない。最後に、本研究は単一施設かつ婦人科腹腔鏡手術を数多く実施している専門医療機関の経験を反映したものであり、他の施設や専門医療機関以外への一般化は難しい可能性がある。

結論

- ・手稲溪仁会病院で良性疾患のために TLH を受けた患者において、術前因子として現在の喫煙、術中因子として癒着防止剤としてのセプラフィラムの使用、術後因子として術後 2 日目の CRP 値、および術後の膣断端血腫の形成が、その後の膣断端感染を引き起こす有意な危険因子であることが判明した。

- ・TLH 後の膣断端感染の罹患率を低下させるために、患者に TLH の少なくとも 4 週間から周術期の禁煙を推奨する。

- ・本研究により、TLH 後に膣断端血腫が生じた場合その後の膣断端感染の発症を予防する目的で、予防的な抗菌薬の服用が有効である可能性が示唆された。

TLH 後に膣断端血腫を発症した患者において、予防的な抗菌薬の服用とその後の膣断端感染発症との因果関係を示すためには更に大規模のデータベースを用いた研究が必要であると考えます。

腹腔鏡下子宮全摘術を受けた患者において、手術適応が良性疾患と悪性疾患で膣断端感染発症リスクが異なるかどうか検討した研究は少ない。現在当院では、腹腔鏡下子宮全摘術を行う際、良性疾患と悪性疾患で基本的に同様のクリニカルパスを適応し周術期管理を行なっている。当院は、国内における婦人科腹腔鏡手術領域の有数のハイボリュームセンターであり、今後は良性疾患と悪性疾患の周術期の比較研究を実施し、その結果を周術期管理の改善へと繋げていきたいと考えている。

謝辞

本研究で報告された TLH を実施した手稲溪仁会病院産婦人科医師の皆様、北海道大学大学院社会医学分野公衆衛生学教室教授玉腰暁子先生、准教授平田匠先生に深謝致します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- Ahmed, F., Wasti, S. (2001). Infectious complications following abdominal hysterectomy in Karachi, Pakistan. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 73, 27-34.
- Anderson, D.J., Kaye, K.S., Classen, D., Arias, K.M., Podgorny, K., Burstin, H., Calfee, D.P., Coffin, S.E., Dubberke, E.R., Fraser, V., et al. (2008). Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, 51-61.
- Bakkum-Gamez, J.N., Dowdy, S.C., Borah, B.J., Haas, L.R., Mariani, A., Martin, J.R., Weaver, A.L., McGree, M.E., Cliby, W.A., Podratz, K.C. (2013). Predictors and costs of surgical site infections in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncology* 130, 100-106.
- Beck, D.E., Cohen, Z., Fleshman, J.W., Kaufman, H.S., van Goor, H., Wolff, B.G., Adhesion Study Group Steering Committee (2003). A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis. Colon Rectum.* 46, 1310-1319.

BECKER, J. (1996). Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J. Am. Coll. Surg.* *183*, 297-306.

Brown, O., Geynisman-Tan, J., Gillingham, A., Collins, S., Lewicky-Gaupp, C., Kenton, K., Mueller, M. (2020). Minimizing Risks in Minimally Invasive Surgery: Rates of Surgical Site Infection Across Subtypes of Laparoscopic Hysterectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *27*, 1370-1376.

Casarin, J., Ielmini, M., Cromi, A., Laganà, A.S., Poloni, N., Callegari, C., Ghezzi, F. (2020). Post-traumatic stress following total hysterectomy for benign disease: an observational prospective study. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* *22*, 1-7.

Catanzarite, T., Saha, S., Pilecki, M.A., Kim, J.Y.S., Milad, M.P. (2015a). Longer Operative Time During Benign Laparoscopic and Robotic Hysterectomy Is Associated With Increased 30-Day Perioperative Complications. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *22*, 1049-1058.

Catanzarite, T., Vieira, B., Qin, C., Milad, M.P. (2015b). Risk Factors for Unscheduled 30-day Readmission after Benign Hysterectomy. *South. Med. J.* *108*, 524-530.

Chang, E.J., Mandelbaum, R.S., Nusbaum, D.J., Violette, C.J., Matsushima, K., Klar, M., Matsuzaki, S., Machida, H., Kanao, H., Roman, L.D. et al. (2020). Vesicoureteral Injury during Benign Hysterectomy: Minimally Invasive Laparoscopic Surgery versus Laparotomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *27*, 1354-1362.

Clarke-Pearson, D.L., Geller, E.J. (2013). Complications of hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* *121*, 654-673.

David E. S., David C. (2018). ACOG Practice Bulletin No.195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet. Gynecol.* *131*, e172-e189.

David, M., Sarani, B., Moid, F., Tabbara, S., Orkin, B.A. (2005). Paradoxical inflammatory reaction to Seprafilm: case report and review of the literature. *South. Med. J.* *98*, 1039-1041.

Diamond, M.P. (1996). Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil. Steril.* *66*, 904-910.

Ghezzi, F., Cromi, A., Siesto, G., Bergamini, V., Zefiro, F., Bolis, P. (2009). Infectious morbidity after total laparoscopic hysterectomy: does concomitant salpingectomy make a difference? *BJOG*. *116*, 589-593.

Grigoriadis, G., Mumdzjans, A. (2021). Trocar Configuration in Laparoscopic Hysterectomy for Benign Indications. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* *10*, 137-142.

Grønkvær, M., Eliassen, M., Skov-Ettrup, L.S., Tolstrup, J.S., Christiansen, A.H., Mikkelsen, S.S., Becker, U., Flensburg-Madsen, T. (2014). Preoperative Smoking Status and Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann .Surg.* *259*, 52-71.

Guo, S., DiPietro, L.A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *J. Dent. Res.* *89*, 219-229.

Hemsell, D.L. (1989). Infections after gynecologic surgery. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* *16*, 381-400.

Hersey, P., Prendergast, D., Edwards, A. (1983). Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med. J.* *2*, 425-429.

Horan, T.C., Andrus, M., Dudeck, M.A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control* *36*, 309-332.

Horan, T.C., Gaynes, R.P., Martone, W.J., Jarvis, W.R., Emori, T.G. (1992). CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* *13*, 606-608.

Huang, C.C., Lo, T.S., Huang, Y.T., Long, C.Y., Law, K.S., Wu, M. P. (2020). Surgical Trends and Time Frame Comparison of Surgical Types of Hysterectomy: A Nationwide, Population-based 15-year Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *27*, 65-73.

Huang, J.C., Yeh, C.C., Hsieh, C.H. (2012). Laparoscopic management for Seprafilm-induced sterile peritonitis with paralytic ileus: report of 2 cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *19*, 663-666.

Ihaka, R., Gentleman, R. (1996). R: A Language for Data Analysis and Graphics. *J. Comput. Graph. Stat.* *5*, 299-314.

Jacoby, V.L., Autry, M., Jacobson, G., Domush, R., Nakagawa, S., Jacoby, A. (2009). Nationwide Use of Laparoscopic Hysterectomy Compared With

Abdominal and Vaginal Approaches. *Obstet. Gynecol.* *114*, 1041-1048.

Krueger, J.K., Rohrich, R.J. (2001). Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstention with plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* *108*, 1063-1077.

Lachiewicz, M.P., Moulton, L.J., Jaiyeoba, O. (2015). Infection Prevention and Evaluation of Fever After Laparoscopic Hysterectomy. *JSLs.* *19*, e2015.00065.

Lake, A.G., McPencow, A.M., Dick-Biascoechea, M.A., Martin, D.K., Erekson, E.A. (2013). Surgical site infection after hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *209*, e1-9.

Lazenby, G.B., Soper, D.E. (2010). Prevention, diagnosis, and treatment of gynecologic surgical site infections. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* *37*, 379-386.

Lin, C.H., Long, C.Y., Huang, K.H., Lo, T.S., Wu, M.P. (2021). Surgical Trend and Volume Effect on the Choice of Hysterectomy Benign Gynecologic Conditions. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* *10*, 1-9.

Mahdi, H., Goodrich, S., Lockhart, D., DeBernardo, R., Moslemi-Kebria, M. (2014). Predictors of surgical site infection in women undergoing hysterectomy for benign gynecologic disease: a multicenter analysis using the national surgical quality improvement program data. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *21*, 901-909.

Mangram, A.J., Horan, T.C., Pearson, M.L., Silver, L.C., Jarvis, W.R. (1999) 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*, 97-132.

Merkow, R.P., Ju, M.H., Chung, J.W., Hall, B.L., Cohen, M.E., Williams, M.V., Tsai, T.C., Ko, C.Y., Bilimoria, K.Y. (2015). Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA.* *313*, 483-495.

Mills, E., Eyawo, O., Lockhart, I., Kelly, S., Wu, P., Ebbert, J.O. (2011). Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* *124*, 144-154.

Nieboer, T.E., Johnson, N., Lethaby, A., Tavender, E., Curr, E., Garry, R., van Voorst, S., Mol, B.W.J., Kluivers, K.B. (2009). Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003677.

- O' Hanlan, K.A., McCutcheon, S.P., McCutcheon, J.G., Charvonja, B.E. (2012). Single-field sterile-scrub, preparation, and dwell for laparoscopic hysterectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* *19*, 220-224.
- Olsen, M.A., Butler, A.M., Willers, D.M., Devkota, P., Gross, G.A., Fraser, V.J. (2008). Risk factors for surgical site infection after low transverse cesarean section. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* *29*, 477-486.
- Pinar K., Huseyin K., Erkan S., Emine K., Kerem D. S. (2021). The levels of CRP in non-complicated patients with total laparoscopic hysterectomy and its role in predicting vaginal cuff hematoma. *East. J.* *26*, 228-235
- Pop-Vicas, A., Musuuza, J.S., Schmitz, M., Al-Niaimi, A., Safdar, N. (2017). Incidence and risk factors for surgical site infection post-hysterectomy in a tertiary care center. *Am. J. Infect. Control* *45*, 284-287.
- Roy, S., Patkar, A., Daskiran, M., Levine, R., Hinoul, P., Nigam, S. (2014). Clinical and economic burden of surgical site infection in hysterectomy. *Surg. Infect.* *15*, 266-273.
- Saeed, K.B., Corcoran, P., Greene, R.A. (2019). Incisional surgical site infection following cesarean section: A national retrospective cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* *240*, 256-260.
- Silverstein, P. (1992). Smoking and wound healing. *Am. J. Med.* *93*, 22-24.
- Soper, D.E. (1993). Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *169*, 467-469.
- Sørensen, L.T. (2012a). Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Surg.* *147*, 373-383.
- Sørensen, L.T. (2012b). Wound Healing and Infection in Surgery: The Pathophysiological Impact of Smoking, Smoking Cessation, and Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review. *Ann. Surg.* *255*, 1069-1079.
- Steiner, H.L., Strand, E.A. (2017). Surgical-site infection in gynecologic surgery: pathophysiology and prevention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *217*, 121-128.

Thompson, J.C., Komesu, Y.M., Qeadan, F., Jeppson, P.C., Cichowski, S.C., Rogers, R.G., Mazurie, A.J., Nestsiarovich, A., Lambert, C.G., Dunivan, G.C. (2018). Trends in Patient Procurement of Postoperative Opioids and Route of Hysterectomy in the United States from 2004 to 2014. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *219*, 484.e1-484.e11.

Tyler, J.A., McDermott, D., Levoyer, T. (2008). Sterile intra-abdominal fluid collection associated with seprafilm use. *Am. Surg.* *74*, 1107-1110.

Wick, E.C., Hicks, C., Bosk, C.L. (2013). Surgical Site Infection Monitoring: Are 2 Systems Better Than 1? *JAMA. Surg.* *148*, 1085-1086.

Wright, J.D., Herzog, T.J., Tsui, J., Ananth, C.V., Lewin, S.N., Lu, Y.-S., Neugut, A.I., Hershman, D.L. (2013). Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet. Gynecol.* *122*, 233-241.

Yuksel, S., Serbetcioglu, G.C., Alemdaroglu, S., Yetkinel, S., Durdag, G.D., Simsek, E., Celik, H. (2020). An analysis of 635 consecutive laparoscopic hysterectomy patients in a tertiary referral hospital. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* *49*, 101645.

Zeng, Q., Yu, Z., You, J., Zhang, Q. (2007). Efficacy and Safety of Seprafilm for Preventing Postoperative Abdominal Adhesion: Systematic Review and Meta-analysis. *World J. Surg.* *31*, 2125-2131.

Zucker I., Bouz A., Castro G., Rodriguez de la Vega P., Barengo N.C. (2021). Smoking as a Risk Factor for Surgical Site Complications in Implant-Based Breast Surgery. *Cureus* *13*, e18876.

干場 勉, 佐々木博正, 平吹信弥, 朝本明弘, 矢吹朗彦. (2001). 長時間腹腔鏡下手術の侵襲. *日産婦内視鏡学会雑誌* *17*, 63-6