白内障手術クリニカルパスにおける 予防的経口抗菌薬削除の評価

廣戸照龍¹, 寺澤邦子², 大谷道輝², 山村喜一²
善本三和子³, 松元 俊³, 中島由紀^{*1,2}, 杉浦宗敏¹
東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学教室¹
東京通信病院薬剤部², 東京通信病院眼科³

Effects of Stopping Prophylactic Oral Antibiotics in the Cataract Surgery Clinical Pathway

Terutatsu Hiroto¹, Kuniko Terasawa², Michiteru Ohtani², Yoshikazu Yamamura²,
Miwako Yoshimoto³, Shun Matsumoto³, Yuki Nakajima^{*1,2} and Munetoshi Sugiura¹
Department of Drug Safety Management, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences¹,
Department of Hospital Pharmacy, Tokyo Teishin Hospital²,
Department of Ophthalmology, Tokyo Teishin Hospital³

〔 Received April 7, 2015 〕
〔 Accepted May 13, 2015 〕

The aim of this study was to evaluate the effects of stopping prophylactic oral antibiotic administration after cataract surgery. We retrospectively analyzed 205 eyes that underwent cataract surgery from May 2012 to November 2012 at the Tokyo Teishin Hospital. A clinical pathway involving phacoemulsification cataract surgery was followed in all cases. Until July 2012, this clinical pathway included administration of cefdinir capsules as a prophylactic oral antibiotic for 4 days after surgery; thereafter, administration of these antibiotics was stopped. One hundred and two patients received cefdinir capsules and 103 patients did not receive them. The backgrounds of patients in both these groups were almost the same and their clinical pathways remained unchanged except for the discontinuation of oral antibiotic administration. None of the cases showed any postoperative endophthalmitis. Even after the cessation of cefdinir administration, no increase in the incidence of the endophthalmitis was observed. Moreover, medical expenses and adverse events involving the digestive system were reduced. Therefore, our findings suggest that the administration of prophylactic oral antibiotics is not necessary in the clinical pathway for cataract surgery.

Key words — cataract surgery, endophthalmitis, prophylaxis, oral antibiotics, clinical pathway

緒 言

術後感染症の発症は、手術の成果を左右する。その発症頻度は患者背景や手術条件などによって異なる¹⁾が、抗菌薬使用はその予防に不可欠な手段となっている。しかし、長期に亘る抗菌薬の投与は、耐性菌の出現リスクを上げることが報告されているため、^{2,4)} 予防的抗菌薬の投与に関しては、米国のガイドライン³⁾では、術後 24 時間以内に終了する

こと、また日本の JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011⁵⁾ や ICU 感染防止ガイドライン⁶⁾でも術前から術中の投与を原則とし、術後に継続する場合でも 24～48 時間以内に終了することを推奨している。しかしながら、臨床現場では、術後感染の確実な予防を目指して十分量の抗菌薬を長期に亘って投与している場合がある。自施設での抗菌薬の予防効果を検証して過剰投与を減少させていくことは、抗菌薬による副作用防止や医療経済的なメリットが得られるば

*〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

かりでなく、抗菌薬の適正使用を図り、耐性菌を防ぐ観点からも重要である。これらの背景から、手術時の予防的な抗菌薬投与削減の評価に薬の専門家である薬剤師がかかわる例が増えてきている。^{7,8)}

当院眼科では、1999年9月から白内障手術施術クリニカルパス（白内障手術CP）を導入して手術前後の治療を標準化し、⁹⁾多くの手術を安全に行ってきた。当院の白内障手術CPは、術式として超音波水晶体乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を用い、3泊4日で構成されている。眼内炎は術後1週間以内に発症することが多いことから、1999年9月～2012年7月の当院の白内障手術CP（旧CP）には、手術直前のミノサイクリン塩酸塩注の点滴や手術中のオフロキサシン眼軟膏の注入に加え、手術翌日から術後感染予防の目的で4日間のセフジニルカプセル投与を取り入れていた。セフジニルカプセルが選択された理由は、当院での使用実績が多かったこと、眼内移行性があり、加齢による体内動態の変化が少ないことであつた。しかしながら、高齢者では貧血改善のための鉄剤や胃腸症状改善のための酸化マグネシウムなど金属イオンを含む薬剤を併用していることが多く、適正使用のために服薬時期について正しい理解を得る必要のある場合が多かった。¹⁰⁾

そこで、他剤との飲み合わせに注意が必要なセフジニルカプセルの変更を薬剤師から提案して話し合い、10年以上に亘る旧CPでの安全性の蓄積を踏まえたうえで、セフジニル削除の方針が選択され、2012年8月より術後感染予防を目的としたセフジニルカプセル経口投与を削除した新しい白内障手術CP（新CP）に変更された。今回は、このセフジニルカプセル投与削除の効果を、削除前後の感染症発症頻度、および服薬指導記録に記載された有害事象発症頻度を基に検証した。

方 法

1. 研究デザインと倫理指針の遵守

本研究では、電子カルテを後ろ向きに調査した。本研究は、東京通信病院の医療倫理委員会の承認（倫-921）を得て行った。患者個人が特定されることのないようにデータを収集し、解析を行った。

2. 調査対象

術後感染予防抗菌薬臨床試験ガイドライン（2007年）修正版¹¹⁾では、2群比較においてそれぞれ100例以上あることが望ましいとされていたことから、旧CPおよび新CPで100件を目標に連続した手術例を調査することとした。ただし、白内障以外の手術を同時に受けていた手術例と副作用歴のためセフジニルカプセル以外の経口抗生物質を服用した手術例は除外した。当院では同日に複数件の手術が行われるので、それぞれ100件目の同日に実施された手術例までを調査対象とした。

3. 調査項目

患者背景と術後感染症発症の有無を調査した。患者背景としては年齢、性別、併用薬を調査した。感染症発症リスクを上げる要因として、糖尿病治療薬、抗がん剤、免疫抑制剤が考えられ、これらの薬の使用について集計した。セフジニルが下痢などの副作用に関係する可能性を考え、整腸剤や下剤の持参状況を集計した。術後感染症発症の有無は、入院中および退院後初回外来日のカルテから収集した有害事象を精査し、医師が判定した。

4. 白内障手術時の有害事象についての服薬指導記録

白内障では両眼ともに手術適応の場合もあるが、当院では手術を両眼同時に行うことはない。患者の希望によって2回目の手術時期が決められ、少なくとも2週間以上の間を置いて実施される。当院の眼科病棟薬剤師は、同一患者の2回目手術の入院面談時に1回目手術時の有害事象について問診を行い、服薬指導記録に記載してリスク回避に役立てていた。退院後のセフジニル投与期間を含めた有害事象を把握するため、調査対象期間中に1回目の手術を受け、24週間後までに2回目の手術を受けた患者の2回目入院時における服薬指導記録に記載された1回目白内障手術後の有害事象記録を調査した。

5. 統計解析

セフジニルカプセル削除前後における患者背景の比較には、年齢はMann-WhitneyのU検定を、

性別や併用の有無は、Fisher の直接確率検定を用いて評価した。統計ソフトとしてエクセル統計 2012 ((株)社会情報サービス, 東京) を用いた。いずれも有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

1. 調査対象と患者背景

表 1 に当院白内障手術 CP の概要と使用される抗菌薬について示した。2012 年 8 月 3 日の手術より、旧 CP からセフジニルカプセル投与のみを削除した新 CP が適用になった。方法に示した理由から本研究の調査期間は、2012 年 5 月 22 日～2012 年 11 月 2 日になり、調査対象は、旧 CP (2012

年 5 月 22 日～2012 年 7 月 31 日) を適用した手術件数として 102 件、新 CP (2012 年 8 月 3 日～2012 年 11 月 2 日) を適用した手術件数として 103 件であった。2012 年 5 月 22 日～2012 年 7 月 31 日の間に 1 人の患者が片眼ずつ 2 回の手術をしたのは 16 人 (32 件)、2012 年 8 月 3 日～2012 年 11 月 2 日の間に 1 人の患者が片眼ずつ 2 回の手術をしたのは 18 人 (36 件) であった。これらの患者については、手術 2 件を患者 1 人としてまとめ、両群の患者背景の比較は、旧 CP 群は 86 人、新 CP 群は 85 人で行った。各 CP を適用した患者背景の結果を図 1 と表 2 に示した。図 1 に示すように両群とも 70 代が最も多く、70 代と 80 代だけで全体の 70% 以上を占めていた。年齢の中

表 1 当院の白内障手術 CP の概要と使用抗菌薬

手術前日	入院, 医師の診察, 睫毛の切除, 薬剤師による入院時間診と服薬指導
手術当日	術式: 超音波乳化吸引法による白内障摘出術および眼内レンズ挿入術 ミノサイクリン塩酸塩注 200 mg 点滴静注 (術前約 30 分の出棟時開始) クロルヘキシジングルコン酸塩 0.05% (術前の前眼部消毒) オフロキサシン眼軟膏 (術中に注入) 術後は手術部位被覆
手術翌日	<u>セフジニルカプセル 100 mg 1 回 1 カプセル 1 日 3 回 4 日間</u> (朝食後より開始 退院後飲みきり終了) 医師の診察 金属製穴あき眼帯使用開始 レボフロキサシン水和物点眼液 1 日 4 回点眼 (医師の指示があるまで継続) 看護師による洗髪
手術翌々日	退院 金属製穴あき眼帯使用終了
手術 4～6 日目	外来にて医師診察 (術後経過, 感染症有無の観察, 洗顔・自己洗髪の許可, 点眼回数の指示)
旧 CP: 1999 年 9 月～2012 年 7 月 31 日 表中太字下線のセフジニル投与を実施	
新 CP: 2012 年 8 月 3 日～現在 表中太字下線のセフジニル投与のみ削除	

表 2 各 CP 適用患者の背景

	旧 CP (n = 86)	新 CP (n = 85)	P 値
調査期間	2012 年 5 月 22 日～ 2012 年 7 月 31 日	2012 年 8 月 3 日～ 2012 年 11 月 2 日	
年齢 (歳) 中央値 (範囲)	76.5 (38～95)	76.0 (44～97)	0.938 ^{a)}
性別 男性	47 (54.7%)	43 (50.6%)	0.647 ^{b)}
女性	39 (45.3%)	42 (49.4%)	
糖尿病治療薬の併用有	15 (17.4%)	16 (18.8%)	0.845 ^{b)}
抗がん剤の併用有	4 (4.7%)	3 (3.5%)	1.000 ^{b)}
免疫抑制剤の併用有	3 (3.5%)	2 (2.4%)	1.000 ^{b)}
整腸剤・下剤の持参有	22 (25.6%)	23 (27.1%)	0.863 ^{b)}

a) Mann-Whitney の U 検定, b) Fisher の直接確率検定。

図 1 各 CP 適用患者の年齢分布

A: 旧 CP 適用患者 (86 例), B: 新 CP 適用患者 (85 例).

中央値は、旧 CP で 76.5 歳、新 CP では 76.0 歳で、両群の分布に有意差は認められなかった。85 歳以上の高齢者数は、旧 CP の 10 人 (85 歳 5 人, 88 歳 2 人, 89 歳, 94 歳, 95 歳は各 1 人) に対して、新 CP は 14 人 (85 歳 4 人, 86 歳 3 人, 95 歳 2 人, 87 歳, 88 歳, 91 歳, 92 歳, 97 歳は各 1 人) であった。糖尿病治療薬、抗がん剤および免疫抑制剤との併用について両群で有意な差は認められなかった。整腸剤や下剤の持参状況においても両群で有意な差は認められなかった。

2. 術後感染症発症の有無

カルテには、旧 CP に一過性の「発熱」の記載が 2 件あり、また「手術眼のゴロゴロ感や充血」

といった有害事象の記載が旧 CP 6 件、新 CP 7 件にあったが、すべて経過観察の対象で、新たな抗菌剤が追加処方されることはなかった。これらカルテの有害事象記述を精査し、医師が判断した術後感染の発症は、旧 CP で 102 件中 0 件、新 CP で 103 件中 0 件であった。

3. 1 回目白内障手術時の有害事象についての服薬指導記録

今回の調査対象期間 (2012 年 5 月 22 日～2012 年 11 月 2 日) に 1 回目の白内障手術をした患者で 24 週間後までに当院で 2 回目の白内障手術を行ったのは、旧 CP 34 人、新 CP 36 人であり、1 回目手術時の有害事象有無の記録があったのは、旧

図 2 1 回目白内障手術時の有害事象について服薬指導記録があった患者の年齢分布

A: 旧 CP 適用患者 (29 例), B: 新 CP 適用患者 (31 例).

図3 1回目白内障手術時の有害事象について服薬指導記録があった患者の手術間隔分布
A: 旧 CP 適用患者 (29 例), B: 新 CP 適用患者 (31 例).

表3 1回目白内障手術時の有害事象について服薬指導記録があった患者背景

	旧 CP (n = 29)	新 CP (n = 31)	P 値
年齢 (歳) 中央値	75	75	0.728 ^{a)}
(範囲)	(38~95)	(45~92)	
性別 男性	16 (55.2%)	13 (41.9%)	0.438 ^{b)}
女性	13 (44.8%)	18 (58.1%)	
糖尿病治療薬の併用有	3 (10.3%)	6 (19.4%)	0.474 ^{b)}
抗がん剤の併用有	3 (10.3%)	0 (0.0%)	0.107 ^{b)}
免疫抑制剤の併用有	1 (3.4%)	2 (6.5%)	1.000 ^{b)}
整腸剤・下剤の持参有	8 (27.6%)	8 (25.8%)	1.000 ^{b)}
下部消化器症状の訴え 有	7 (24.1%)	0 (0.0%)	0.004 ^{b)} *
訴え内容	便秘 6 (20.7%)		
	下痢 1 (3.4%)		
手術間隔 (週間) 中央値	5	6	0.733 ^{a)}
(範囲)	(2-19)	(2-24)	

a) Mann-Whitney の U 検定, b) Fisher の直接確率検定. * $P < 0.05$.

CP 29 人 (85.3%), 新 CP 31 人 (86.1%) であった。有害事象の内容は、ミノサイクリン注による血管痛もあったが、ほとんどが下部消化器症状 (便秘・下痢) であった。有害事象記録のあった患者の患者背景と下部消化器症状の結果を図2、3と表3に示した。年齢の中央値は、両群とも 75 歳であった。性別、糖尿病治療薬の併用、抗がん剤の併用、免疫抑制剤の併用および整腸剤・下剤の持参の有無について両群に有意差は認められなかった。下部消化器症状の訴えでは、旧 CP では、便秘 6 例と下痢 1 例の合計 7 例 (24.1%) と高い頻度であったのに対して、新 CP ではこれらの下部消化器症状は認められなかった。1 回目の白内障手術から 2

回目の白内障手術までの手術間隔中央値は、旧 CP 5 週間、新 CP 6 週間であり、図3に示したように、対象者の 80% 以上では 12 週間以内に問診していた。なお、旧 CP で便秘の記録があった患者の手術間隔は、3.5 週間 1 人、5 週間 3 人、8 週間 1 人、19 週間 1 人であり、下痢の記録があった患者の手術間隔は、4 週間 1 人であった。

考 察

本研究では、当院の白内障手術 CP におけるセフジニルカプセル投与の術後感染予防効果を、削除前後の感染症発症頻度を基に検証することを試

みた。旧 CP 102 件、新 CP 103 件という限られた手術件数ではあるが、両群とも感染症の発症は 1 件もなかった。

眼内炎の危険因子として、85 歳以上、男性を挙げる報告¹²⁾があるが、今回の調査対象での 85 歳以上の高齢者数は、旧 CP で 10 人 (11.6%)、新 CP で 14 人 (16.5%)、最高齢は新 CP の 97 歳男性であり、当院では高齢者でも安全に白内障手術を受けていることが推察された。当院では紹介受診で白内障手術のみを受ける患者も多いので、合併症については持参薬から判断した。データは示していないが、両群ともに降圧剤や脂質異常症薬剤の持参が多かった。感染症リスクを上げる要因^{1,11)}として、糖尿病治療薬と抗がん剤、免疫抑制剤の使用に着目して両群を比較したところ、いずれも有意差は見られなかった。セフジニル削除前後で手術手技に変更はなく、セフジニルカプセルの内服を削除しても術後感染が 1 件も認められなかったことから、当院の白内障手術 CP ではセフジニル投与の必要性は低いと考えられ、現在もセフジニルを削除した新 CP が使用されている。

セフジニルカプセルの削除により、1 回の手術あたり薬価だけで 788.4 円の削除ができ、医療経済面においても適切な見直しができた。当院は DPC 対象病院であり、年間約 30 万円の医薬品費の削減になった。

一般に眼科における手術は清潔手術であり、感染症発症頻度は消化器系手術などに比較して低いことが報告されている。³⁾ 報告により違いはあるが、眼科手術後の感染症発症の頻度は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス手術部位感染部門公開情報 (<https://www.nih-janis.jp/report/ssi.html>, 2015 年 4 月 7 日) の 2008~2011 年年報によると 0.09% 程度 (0-0.2%)、海外の総説によると 0.13% 程度、^{12,13)} 0-0.63%³⁾ と報告されている。発症頻度に対してサンプルサイズが小さいと、本来有益な抗菌薬投与も差がないと判断される原因にもなる¹⁴⁾ ので、本研究以降も感染症発症に注意を払いながらモニタリングを続けている。現在までに新 CP 適用手術数は 1000 件を超えたが、感染症発症例は 1 例もなく経過している。万が一今後、感染症発症や有害事象が多発する徴候が現れた場合に

は、チームで情報を共有し、CP 手順の見直し、原因菌の感受性を考慮した抗菌薬の選択など、現場の状況に応じて CP を改善していく必要があると考えている。

服薬指導記録に記載された有害事象は、ほとんどが下部消化器症状の訴えであった。セフジニルカプセルのインタビューフォーム (セフゾン® カプセル 50 mg, 100 mg, アステラス製薬株式会社, 2014 年 4 月改訂) p33 には、治験時の有害事象の発生頻度として、下痢は 1.14%, 軟便は 0.38%, 便秘は 0.08% との記載があり、当初は下痢の発生頻度に違いが出ると考えていたが、予想に反して調査範囲の服薬指導記録の記載には下痢よりも便秘の頻度が高かった。下痢と便秘を合わせた下部消化器症状の訴えの頻度は、セフジニルカプセル削除前ではおよそ 4 分の 1 近くに達していた。下部消化器症状に関連した患者背景として、整腸剤や下剤の持参状況をセフジニル削除前後で比較したが、両群間で持参状況に差はなかった。セフジニル削除に伴い、便秘を含めた下部消化器症状の発現頻度が低下することを示唆する結果が得られたことから、セフジニル削除は、副作用回避としても妥当であったと考えられた。ただし、この服薬指導記録を基にした調査は、少なくとも 2 週間してから聞き取りであり、例数も少ないので、セフジニル削除と下部消化器症状、特に便秘軽減の関連性については前向き調査での検証が必要である。

白内障手術後の感染症発症頻度は 0.1% に満たない程度ではあるが、一旦感染症が発症してしまうと、失明などの重篤な転帰になることが考えられるので、抗菌薬の予防投与を十分量にしがちである。当科でも 1999 年の CP 作成時には、それまでに使用されてきた経口抗菌薬について種類は統一したものの削除することなく、組み込んでいた。⁹⁾ 今回抗菌薬中止の効果をデータとして収集して解析した結果、安全に医療を提供しつつ、患者には薬による服用や副作用の負担軽減を、病院にも医療経済的なメリットをもたらしていることが明らかにできた。

白内障手術は、患者の視力回復による QOL (quality of life) 向上が期待されるので、高齢化

の進んでいる日本ではかなり普及した手術であり、各医療施設でCPを用いて実施されていると考えられる。当院のような3泊4日の入院手術からクリニックで実施の多い日帰り手術まで様々なCPが存在していると思われるが、それらの詳細はほとんど発信されていない。医療の質向上のために今後は、それぞれの施設毎に工夫されたCPを、多施設で情報共有しながら、より優れたCPへと改善を図っていくことも大切である¹⁵⁾と考えている。白内障術後感染症予防の対策については世界中で議論されているが、地域によって用いられる手法や薬剤にかなりの違いがあり、近年では抗菌薬の眼内投与の有用性を支持するデータが蓄積されつつある。^{3, 12, 13)} 他国のエビデンスも参考にしながら術後感染症の原因菌およびそれらの薬剤耐性率など^{16, 17)}を考慮して、適切な抗菌薬の予防投与¹⁸⁾を工夫していくことが必要と思われる。

近年欧米では、感染性心内膜炎予防を目的とした抜歯時の抗菌薬投与について、抗菌薬の使用を制限しても感染性心内膜炎発症頻度に影響がなかったとの報告¹⁹⁾が出て、予防的抗菌薬投与の方針が変更された。²⁰⁾ 今後はどの領域においても、予防的抗菌薬の見直しを行うとともに、感染リスクに応じた抗菌薬の適正使用を進めていく必要があると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR, Guideline for prevention of surgical site infection, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, **20**, 250-278.
- 2) Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, *Lancet*, 2005, **365**, 579-587.
- 3) Bratzler DW, Dellinger P, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein

RA, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health-Syst Pharm*, 2013, **70**, 195-283.

- 4) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**, 813-821.
- 5) JAID/JSC感染症治療ガイド委員会, “JAID/JSC感染症治療ガイド2011”, ライフサイエンス出版, 東京, 2012, pp182-188.
- 6) 国立大学病院集中治療部協議会ICU感染制御CPG改訂委員会, “ICU感染防止ガイドライン”, 改訂第2版, じほう, 東京, 2013, pp86-90.
- 7) 砂田結希乃, 多賀允俊, 比嘉大輔, 岡田隆史, 堀内智子, 杉森端三, 西尾浩次, 整形外科における術後感染予防のための経口抗菌薬中止による手術部位感染発症率と医療費への影響～病棟薬剤師による介入の重要性～, *医療薬学*, 2014, **40**, 417-423.
- 8) 大根田亨, 大内かおり, 真野泰成, 刈屋 礼, 石井杏里, 小山田香織, 中村美緒, 加藤芳徳, 平野泰子, 百瀬泰行, 大和田倫孝, 旭満里子, 手術部位感染対策における抗菌薬投与日数短縮と新たな危険因子の探究～産婦人科領域での後ろ向き観察研究～, *医療薬学*, 2014, **40**, 481-487.
- 9) 馬島裕子, 神馬 薫, 細川美映子, 並木路広, 假家悟, 大谷道輝, 相楽有美, 小倉悦子, 松元 俊, 内野克喜, 白内障手術のクリニカルパスへの薬剤師の関与, *医療薬学*, 2002, **28**, 387-392.
- 10) 矢野春奈, 田坂祐一, 安永大輝, 渡邊真一, 井門敬子, 田中 守, 田中亮裕, 荒木博陽, 眼科病棟クリニカルパスにおける術後内服抗菌剤と持参薬の相互作用に関する調査並びに抗菌剤の変更提案, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2014, **50**, 1457-1460.
- 11) 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, 術後感染予防抗菌薬臨床試験ガイドライン (2007年) 修正版, *日本化学療法学会雑誌*, 2008, **56**, 210-217.
- 12) Hatch WV, Cernat G, Wong D, Devenyi R, Bell CM, Risk factors for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population-based study, *Ophthalmology*, 2009, **116**, 425-440.
- 13) Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ, Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery, *Cochrane Review* 2013, Issue 7.
- 14) Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR,

- The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 “negative” trials, *N Eng J Med*, 1978, **299**, 690-694.
- 15) 井口厚司, クリティカルパスを用いた医療の質の「みえる化」と質向上のための方策, *IRYO*, 2014, **68**, 124-127.
 - 16) 安間哲史, 三浦元也, 安間正子, 宮川典子, 平井洋子, 安野雅恵, 白内障手術13,000眼のうち術後感染症を発症した2例の検討 手術室環境と手術時間が術野の汚染度に及ぼす影響, *臨床眼科*, 2004, **58**, 449-455.
 - 17) 大澤秀也, 初田高明, 宮谷博史, 結膜囊細菌叢及びその薬剤感受性について, 京都第二赤十字病院医学雑誌, 1996, **17**, 68-72.
 - 18) 岸川礼子, 室 高広, 岡田みずほ, 松本武浩, 樋口則英, 佐々木均, 北原隆志, 手術関連クリニカルパスの抗菌薬使用適正化への取り組み, *日本クリニカルパス学会誌*, 2014, **16**, 249-252.
 - 19) Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, Lockhart PB, Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study, *BMJ*, 2011, **342**, d2392. doi: 10.1136/bmj.d2392.
 - 20) JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会, “JAID/JSC感染症治療ガイド2014”, ライフサイエンス出版, 東京, 2014, pp53-54.