



## Ventilator-associated pneumonia(VAP)の病態とその予防対策

### はじめに

モリデンタルクリニック（柏市）森 英雄

人工呼吸開始後 48 時間以降に発症する院内感染肺炎である VAP(ventilator-associated pneumonia:人工呼吸器関連肺炎)は、ICU(intensive care unit)患者における重大な合併症である。通常 VAP は、気管挿管下に人工呼吸器を装着してから 96 時間以内に発症する early-onset VAP と、それ以降に発症する late-onset VAP に分けられる<sup>1)</sup>。VAP の発症率は、対象症例の構成や、診断基準によって、数%~60%以上とばらつきがあり<sup>2)</sup>、NNIS(national nosocomial infections surveillance system)によれば、人工呼吸日数 1000 日につき、平均 8 例の発症があると報告されており<sup>3)</sup>、本邦における最近の調査においては、人工呼吸日数 1000 日につき、12.6 例の発症と報告されている<sup>4)</sup>。VAP 発症は、人工呼吸期間の延長、ICU 滞在期間の延長、及び入院医療費の増大に結びつくことが報告されており<sup>5)</sup>、VAP 合併患者の死亡率は 30~70%と極めて高くなる事から<sup>6)</sup>、VAP 予防は重症患者管理上、非常に重要な課題であると考えられる。VAP 発症に關与するリスクファクターとしては、宿主側因子として高年齢、外傷、COPD(chronic obstructive pulmonary disease)、免疫抑制、意識障害などが挙げられるが、これらに頭部手術、開心術、経管栄養、抗生物質の使用、H2 ブロッカーの使用などの外的因子が加わった場合、VAP 発症のリスクはさらに増大する<sup>7)</sup>

### VAP 発症機序

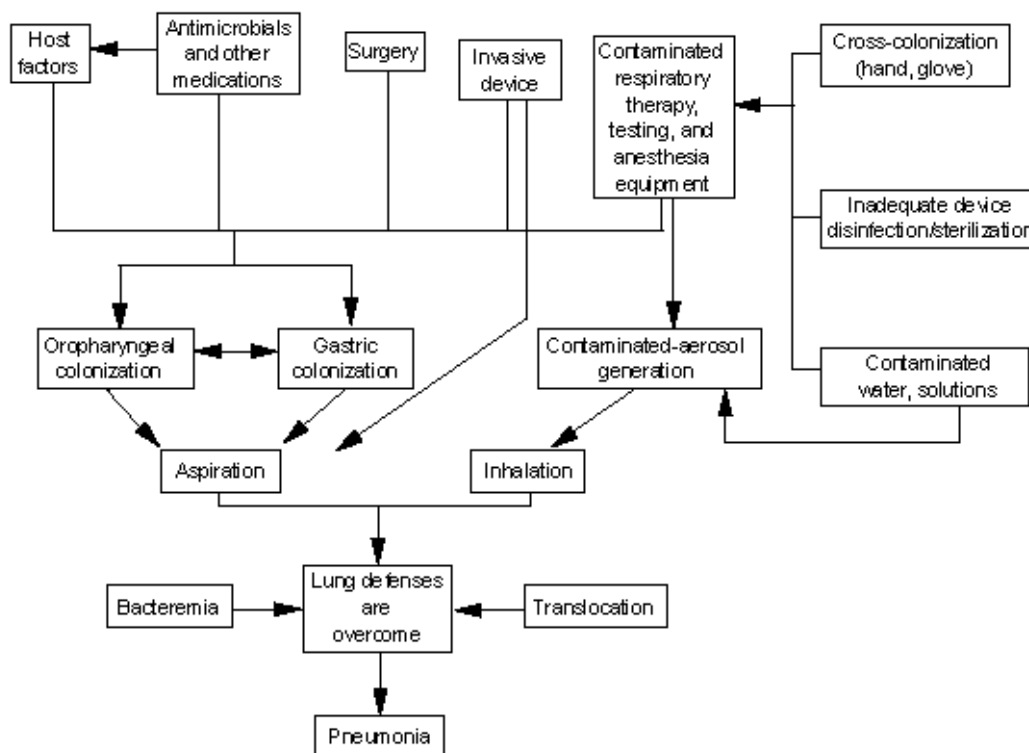
#### (1)VAP 原因菌のリザーバー

VAP 原因菌の供給源は、汚染された口腔、鼻腔、胃内容物が主体であるが、人工呼吸器回路や遠隔感染巣、腸管が供給源となることも考えられる。一般に人工呼吸患者は、IgA などの免疫物質を多量に含む唾液分泌が減少し、口腔の自浄作用が著しく低下する。その結果、口腔の衛生状態が悪化し、デンタルプラークの蓄積に伴って VAP 原因菌を含む口腔内細菌が過剰増殖する。また経鼻挿管患者は副鼻腔炎を合併する可能性が高くなり、副鼻腔炎を合併した場合は、細菌の供給が、さらに増加する。また、H2 ブロッカー投与患者においては、胃液 pH の上昇による胃液の殺菌力低下に伴い増殖した細菌が、胃内容物の逆流によって中咽頭部に導かれる。上述の様々な機序により供給された細菌は、気管チューブ表面、あるいは、気道粘膜に定着して、中咽頭部での colonization を引き起こすと考えられる。

#### (2)VAP 原因菌の侵入ルート

VAP 原因菌の侵入ルートは、誤嚥(aspiration)、吸入(inhalation)、遠隔転移(translocation)の 3 つが考えられる<sup>8)</sup>。誤嚥(aspiration)は、中咽頭部の汚染分泌物中に存在する細菌の気管チューブ外壁を通しての下気道への侵入である。現在使用可能な気管チューブのカフでは、中咽頭部の汚染分泌物の下気道への流入を防げないことが証明されている<sup>9)</sup>。吸入(inhalation)は、人工呼吸器回路や、ネブライザーの汚染に伴って繁殖した細菌の気管チューブ内腔を通しての侵入か、もしくは、不潔な吸引操作による侵入である。その他、遠隔感染巣からの病巣感染や、腸管からの BT(bacterial translocation)が VAP 原因菌の侵入ルートであるといわれているが、十分な検討は行われていない。このように、VAP 原因菌の侵入には、様々なルートが存在するが、最も重要な侵入ルートは、誤嚥(aspiration)であると考えられている<sup>10)</sup>。中咽頭部の colonization と、VAP 発症との強い相関を報告している報告や<sup>10)、11)</sup>、前述の気管チューブカフを介しての吸引予防の困難性が、その根拠であり、2002 年に行われた発表された Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia<sup>10</sup> においても、同様の結論が導かれている。

**FIGURE 1. Pathogenesis of nosocomial bacterial pneumonia**



VAP 原因菌の侵入経路 文献 8 より

### (3)VAP の診断

VAP の診断は容易ではなく、診断の gold standard は現在のところ確立されていない。通常、VAP は、人工呼吸管理中の患者において、胸部 X 線画像上の新たな、あるいは進行性の肺浸潤影を認めた上で、38 以上の発熱、10,000 個/104/mm<sup>3</sup> 個以上の白血球増多、膿性の気道分泌物の内の 2 項目以上を満たした場合に疑診される。しかしながら、このような臨床診断では感度は高まるが、特異度は低くなるため、VAP の診断は他の検査所見を含めて総合的に行われる<sup>12)</sup>。VAP の確定診断に関しては、特異度の高い診断方法として BAL(bronchoalveolar lavage) や PSB(protected-specimen brush)が挙げられる。BAL により採取した検体の定量培養を行い、細菌数 104cfu/ml 以上の場合を VAP の確定診断とする。また、PSB の場合は、定量培養の結果が 103cfu/ml であれば確定診断される。しかしながら、上述の診断法は侵襲的検査法であり、技術的な問題や費用の面からも、VAP が疑われた患者全てに適用するには困難である。侵襲度の低い検査方法として気管内吸引による喀痰培養があり、BAL の検査結果と良く相関するという報告もあるが<sup>13)</sup>重症患者においては、気管支の colonization がしばしば認められることから、VAP の診断としては有用ではないとする意見もある<sup>14)</sup>。他に、血液培養、あるいは胸水培養からの細菌と下気道から分離された細菌と一致した場合にも VAP は、確定診断される<sup>15)</sup>。

また、人工呼吸管理中の患者における、肺浸潤影を伴った発熱などの臨床所見は、VAP 以外の様々な原因によっても生じるため、鑑別診断に注意を払う必要がある。VAP と鑑別すべき疾患としては、無気肺、ARDS(acute respiratory distress syndrome)、肺挫傷、薬剤性肺障害、うっ血性心不全、肺梗塞、浸潤性の腫瘍、間質性肺炎などが挙げられる。<sup>16)</sup>

#### (4)VAP 原因菌

VAP 原因菌の代表的な菌種としては、*Ps.aeruginosa*、*Staphylococcus*、*Acinetobacter*、*Klebsiella*、*Neisseria*、*Serratia*、*H.influenzae*、*Streptococcus pneumoniae* などが挙げられるが、一般細菌以外に真菌などが原因となる場合もある<sup>17)</sup>。また、本邦における JANIS（厚生労働省院内感染対策サーベイランス：[http://www.nih-janis.jp/report/list\\_index.html](http://www.nih-janis.jp/report/list_index.html)）の ICU 部門の結果からも、同様の傾向が示されているが、2005 年に行われた最新の JANIS の調査結果である 2005 年においては、肺炎の実に 42%が耐性菌によるものであり、その内 37%が MRSA であったと報告されている。前述のごとく VAP は、その発症時期によって early-onset VAP と late-onset VAP に分けられる。George ら<sup>18)</sup>の報告によれば、VAP 原因菌は、early-onset VAP では、*Streptococcus pneumoniae*、*H.influenzae*、*Branhamella catarrhalis* の頻度が高かったが、late-onset VAP においては、*Ps.aeruginosa*、MRSA、*Acinetobacter*、*Enterococcus faecalis* などの頻度が高かったとしている。

##### . VAP 予防対策

これまで様々な VAP 予防法が論じられているが、これらの VAP 予防法は、大きく 2 つに分けられる。前述したように、VAP はいずれかの理由で繁殖した VAP 原因菌がいずれかのルートで肺に到達し、発症する。したがって、VAP 予防の為のアプローチは、VAP 原因菌に対するものと、その侵入ルートに対するものとに分類される。

#### (1).VAP 原因菌に対するアプローチ

##### .SDD(selective digestive decontamination:選択的消化管内殺菌)

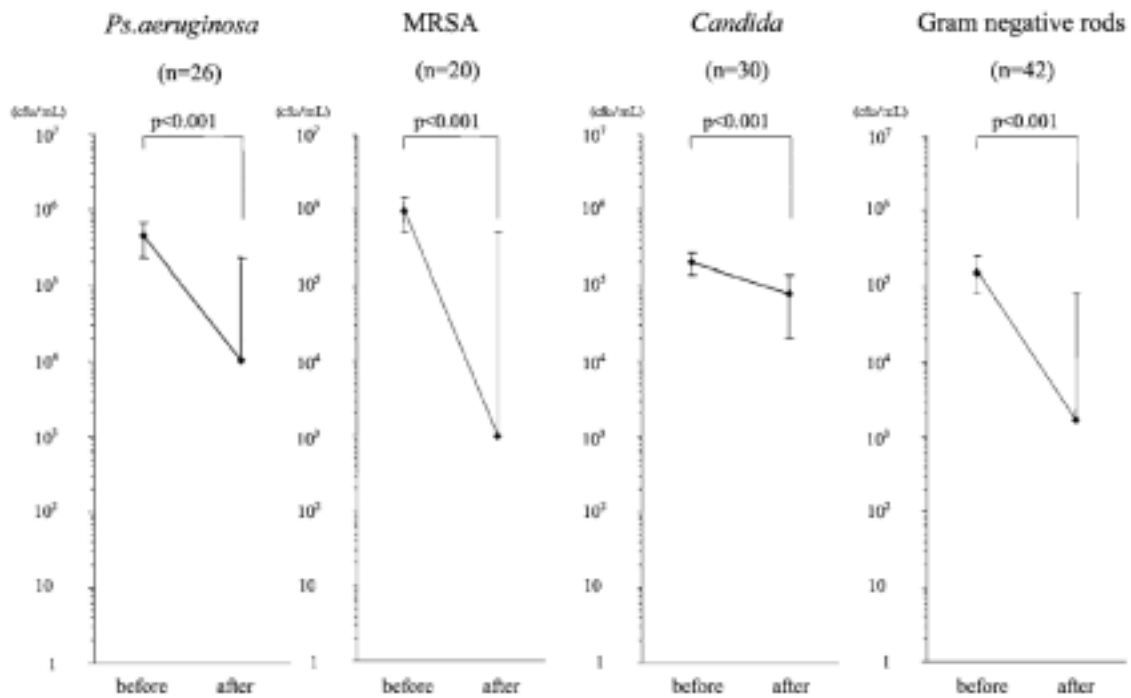
SDD は、非吸収性の抗菌薬を用いて、生体防御機構の一部である腸管の常在細菌叢を温存しながら、病原菌のみを選択的に除菌する方法である。SDD 施行に伴う薬剤耐性菌出現の問題は看過できず、SDD の費用効果についても未だ議論の最中にある。

##### .CHX(グルコン酸クロルヘキシジン)による含嗽、および、CHX ペーストの口腔内塗布

CHX を、口腔内に適用することは、SDD と同様に、薬剤耐性菌出現の問題がある上、本邦においては、CHX の粘膜への適用は禁忌となっている。しかしながら、CHX による VAP 予防は、施行手段の簡便さからも今後更に検討されるべきであると思われる。

##### .口腔ケア

ICU における口腔ケアは、様々な方法で行われているが、VAP 予防を考えた場合その方法は限られてくる。前述のごとく、口腔は VAP 原因菌の供給源であると考えられており、その中心となるのがデンタルプラークの蓄積である。デンタルプラークは生体において形成し得る最も厚いバイオフィルムであり、清拭や通常の含嗽では除去不可能である<sup>19)</sup>。森ら<sup>20)</sup>によれば、ICU において、ブラッシングを主体とした口腔ケアが、VAP 原因菌を減少させ、VAP 発症を有意に減少させることが報告されている。VAP 原因菌に対するアプローチとしての視点からは、口腔ケアは SDD や CHX と同様である。しかしながら、口腔ケアによる VAP 予防法は、幾つかの点で SDD や CHX による VAP 予防法と異なっている。まず第一に、SDD および CHX は、中咽頭部の汚染を前提に、同部位の除菌を目的として行われる。しかし、口腔ケアは、同部位の汚染の源は不良な口腔衛生状態であるという考えに基づき、中咽頭部を除菌するのではなく、同部位を汚染させない為に施行される。第二に、口腔ケアは、薬理学的効果による選択的な殺菌、静菌を目的としておらず、機械的な清掃と洗浄により全体的な菌量を減少させることを目的としており、薬剤耐性菌の出現に影響を与えない方法である。第三に、口腔ケアは、医師による医療行為ではなく、一般に看護師による看護の一環として行われることである。なお、口腔ケアを正しく施行する為には、歯科医師、歯科衛生士の支援も必要であろう。



口腔ケア前後の口腔細菌数の変化(mean ± SE) 文献 20 より

	Oral care (n = 1248)	Non-oral care (n = 414)	p
Incidence of VAP <sup>a</sup>	3.9	10.4	< 0.001
Cumulative incidence of VAP	29 (2.32%)	26 (6.28%)	< 0.001
Early-onset	3 (0.24%)	13 (3.14%)	NS
Late-onset	26 (2.08%)	13 (3.14%)	< 0.001
ICU days before the onset of VAP <sup>b</sup>	8.5 ± 4.6	6.3 ± 7.5	< 0.001
Duration of mechanical ventilation (days)	5.9 ± 10.8	6.0 ± 8.8	NS
Length of ICU stay (days)	7.5 ± 11.5	7.2 ± 9.5	NS

<sup>a</sup> Episodes of pneumonia per 1000 ventilator days

<sup>b</sup> Among the patients who developed VAP: oral care (n = 29), non-oral care (n = 26)

口腔ケアによる VAP 発症予防効果 文献 20 より

### . 予防的抗生物質投与

#### . スクラルファートによるストレス潰瘍予防

H2 ブロッカーによる胃液の pH の上昇を抑えるためにスクラルファートを用いる。H2 ブロッカーによるストレス潰瘍予防に比べて、消化管出血の合併症発症頻度が有意に高いことが問題となる。

#### . 人工呼吸器回路の交換、人工鼻の使用

加湿器による回路内の結露が細菌繁殖の温床となるのを避けるために人工鼻を使用する。

### (2). VAP 原因菌侵入レートに対するアプローチ

### **.気管チューブカフ上部の吸引**

カフ上部を間欠的に、あるいは持続的に吸引することによって VAP 原因菌の下気道への侵入を阻止し VAP を予防するという方法でカフ上部の吸引が行える特殊な吸引ポート付の気管チューブが必要となる。

### **.半座位での患者管理**

下気道における VAP 原因菌による感染リスクを高める為、半座位での患者管理や、体位変換は VAP 予防として有効である。また、半座位で患者を管理することにより、反射と逆流による胃内容物の誤嚥を防止することが出来る。半座位による患者管理の結果、死亡率に差はないものの、VAP 発症率を減少させたという報告がある<sup>21)</sup>。

### **.経腸栄養の方法**

経静脈栄養に対する経消化管栄養の優位性は数多く論じられているが、人工呼吸患者の経消化管栄養を行うに際しては、経腸の栄養管理が望ましい。経腸栄養は、間欠的に投与することにより胃内の pH を低く保つことが出来る。

### **NPPV(noninvasive positive pressure ventilation)**

NPPV は気管挿管を行わずに、マスクを用いて行う非侵襲的な人工呼吸管理であり、VAP などの気管挿管に伴う合併症を回避出来る。

### **(3).その他の VAP 予防法**

前述の VAP 予防法に加え、起因菌となる可能性の高い細菌に対するワクチンの開発、人工呼吸に関わるデバイスの抗菌処理、不必要な輸血の回避などが論じられている<sup>22)</sup>。

### **. VAP 予防対策の現状と課題**

VAP に関しては今までに、その発症機序、診断方法、あるいは予防対策に関して様々かつ、多くの臨床研究が行われてきた。また、幾つかのメタアナリシス<sup>23),24)</sup>も行われ、エビデンスが確立されつつあるようにも思われる。しかしながら、現実には、現在においても、診断、予防、治療に関するガイドラインは作成されていない。VAP 対策における一番の問題点は、VAP の診断にあると思われる。前述したように、VAP の診断には数々の問題点があり、VAP 診断基準のばらつきは、VAP 発症率を始めとしたサーベイランスの信憑性を低下させる。また、VAP 診断基準の相違は臨床研究の追試や、メタアナリシスを困難にしているといえよう。一方、VAP 予防対策を講じる上での問題としては、医師、看護師をはじめとするコメディカルスタッフに対する VAP を含めた、各種院内感染対策に関する教育の不足が挙げられる。実際、VAP 対策として、医療スタッフに対して、VAP に関する教育を義務付けたところ、VAP の発症率が減少したという報告がある<sup>25)</sup>。標準予防策が、未だ充分でない施設も存在することから考えても、医療従事者の意識の改革が、もっとも重要な VAP 対策であるといえるかもしれない。

### **参考文献**

- 1.Craven DE:Epidemiology of ventilator-associated pneumonia.Chest 2000, 117:186-187.
- 2.Craven DE, Steger KA:Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients; epidemiology and prevention in 1996.Semin Respir Infect 1996 11:32-53.
- 3.National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued Dec 2003.Am J Infect Control 2003,31:481-498.

4. Suka M, Yoshida K, Uno H, et al: Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007,28:307-313.
5. Thompson R: Prevention of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994,78:1185-1198.
6. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993,94:281-288.
7. Cook DJ, Kollef MH: Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA* 1998,279:1605-1606.
8. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1997,46:1-79.
9. Young PJ, Rollinson M, Downward G, et al: Leakage of fluid past the tracheal tube cuff in a benchtop model. *Br J Anaesth* 1997,78:557-562.
10. Hubmayr RD: Statement of the 4th international consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia-Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002,28:152-136.
11. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, et al: Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998,26:301-308.
12. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al: International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001,120:955-970.
13. Grossman RF, Baughman R, Campbell GD, et al: Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000,117:177s-218s.
14. Dotson RG, Pingleton SK: The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest* 1993,103:541-546.
15. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004,53:1-36.
16. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994,106:221-235.
17. Hess DR: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: buyer beware. *Respir Care* 2004,49:891-893.
18. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al: Epidemiology of ventilator-associated pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998,158:1839-1847.
19. Caton JG, Blieden TM, Lowenguth RA, et al: Comparison between mechanical cleaning and an antimicrobial rinse for the treatment and prevention of interdental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993,20:172-178.
20. Mori H, Hirasawa H, Oda S, et al: Oral Care Reduces Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in ICU Populations. *Intensive Care Med* 2006,32:230-236.
21. Drakulovic MB, Bauer TT, Torres A, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999,354:1851-1858.
22. Kollef MH: Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*

2004,32:1396-1405.

23.Collard HR, Saint S, Matthay MA: Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003,138:494-501.

24.Rello J, Ollendorf DA, Oster G: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002,122:2115-2121.

25.Zack JE, Garrison T, Trovillion E: Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002,30:2407-2412.