

●解 説●

VAE

森兼啓太

キーワード：人工呼吸器関連事象，人工呼吸器関連感染状態，人工呼吸器関連肺炎，サーベイランス

はじめに

VAEとはventilator-associated event、つまり人工呼吸器関連イベント（事象）である。人工呼吸器の使用に関連して患者に発生する（有害）事象、という意味である。

Ⅰ．VAEの概念が出現した背景

VAEと聞いて真っ先に連想するのは、人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）だろう。VAPはいうまでもなく、人工呼吸器に関連した最大の合併症の一つである。VAPの発生は、患者のICU在室期間を延長させ、医療費を増大させるのみならず、患者の不良な予後にも繋がる。その一方、予防可能な病態であり、予防方法に関しても様々な議論がなされ、既にコンセンサスが得られている有効な介入も多数ある。これらの介入は、VAPバンドル、あるいはベンチレータバンドル（人工呼吸器バンドル）として知られている¹⁾。

VAPバンドルと人工呼吸器バンドルは若干異なり、後者が前者を含む。後者は次の4つの要素で構成されることが一般的であり、そのうち①と②がVAPバンドルである。

- ①患者の頭部を30度程度挙上
- ②鎮静の定期的中止（sedation vacation）による自発呼吸の確認

- ③胃酸を抑制する薬剤を投与

- ④血栓の予防

もっとも、バンドルは固定された概念ではなく、例えば日本集中治療医学会のICU機能評価委員会が作成したVAPバンドル²⁾は、上記①②に加えて、

- ⑤手指衛生を確実に実施する

- ⑥人工呼吸器を頻回に交換しない

の2つを加えた4つである。

さて、VAPバンドルと人工呼吸器バンドルの違いは、後者はVAP以外の人工呼吸器関連合併症も防止する対策が含まれていることである。人工呼吸器管理を実施するうえで、VAP、すなわち感染性合併症のみを防止することに専念し、他に気を配らないということはありえない。その点では、人工呼吸器バンドルの方が臨床現場では実際のともいえる。

Ⅱ．VAPのもう一つの側面：サーベイランスの対象疾患

VAPは本来、臨床現場で患者の評価や治療方針の決定のために用いられる概念である。他方、筆者のような院内感染（近年は医療関連感染と呼ぶ）対策を担当する立場からは、VAPは「サーベイランス上の一つの疾患定義」という見方にもなる。

サーベイランスとは、ある事象の定義を決め、患者集団におけるその事象の発生に関する情報を収集し、分析する手法を指す。これは、事象の発生を客観的に評価し、医療機関同士や全国など大規模なデータベースとの比較を可能にし、質改善に繋げるための一連の

活動となる。

VAPをはじめとする医療関連感染のある一定の割合は予防可能である。その予防可能な部分を明らかにし、防止する活動のために、各種医療関連感染のサーベイランスを実施することは、感染制御の基本である。

Ⅲ. VAP サーベイランスの限界

VAP サーベイランスは、アメリカの疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が20年以上前からその方法を標準化し、アメリカ国内で実施されてきた³⁾。その手法はグローバルスタンダードとなり、日本を含む各国でも同様の方法でVAP サーベイランスが行われ、VAP 防止対策に役立てられてきた。

VAP サーベイランスにおける VAP の判定基準は、

推定病原体が細菌、ウイルス、その他の病原体の場合で細かく分かれているが、細菌の場合の判定基準を表1に示した。そこに示されているとおり、臨床的所見に加えて胸部 X 線写真の所見を含んでいる。その所見は主観的であり、またその所見が臨床的肺炎を正確に反映していないことがしばしば指摘されてきた^{4,5)}。

また、アメリカの医療機関でサーベイランスを実施するのは主に感染対策実務担当者である。その多くが看護師であり、独立した部署（感染制御部など）に配属されているので、ICU に勤務した経験を持たない者は X 線写真の読影に不慣れである。不慣れな者が胸部 X 線写真の所見を判断した場合、判定基準のぶれが大きくなる^{4,5)}。ちなみに日本では現在、感染管理認定看護師制度があり、2,000 名を超える看護師が認定されているが、VAP サーベイランスを実施する

表 1 VAP の判定基準（臨床的に定義される肺炎）

放射線検査	症状・徴候・検査
連続2回以上の胸部 X 線撮影で以下の少なくとも1つがある： ☆新たな / 進行性で、一貫した浸潤影 ☆硬化像 ☆空洞形成 ☆気腫（1 歳以下の乳児）	<p>どの年齢の患者においても、以下のうち少なくとも1つを満たすこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> 他に認められる原因のない発熱（38℃以上） 白血球減少（4,000/mm³未満）ないしは白血球増多（12,000/mm³以上） 70 歳以上の場合、他に認められない原因による精神状態の変化 <p>さらに、以下のうち少なくとも2つ以上を満たすこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> 膿性喀痰の新たな出現、あるいは喀痰の性状の変化、あるいは気道分泌物の増加、あるいは吸引の必要性の増加 咳、呼吸困難あるいは頻呼吸が新たに出現または増悪 ラ音あるいは気管支呼吸音 ガス交換の悪化（例：酸素飽和度低下 [PaO₂/FiO₂ が 240 以下]、酸素要求量の増加、あるいは換気要求量の増加）
註： 基礎的肺・心疾患（例：呼吸促進症候群、気管支肺異形成、肺浮腫、ないしは慢性閉塞性肺疾患）のない患者では、1 回の確定的な胸部 X 線所見でもよい。	<p>1 歳以下の乳児において、ガス交換の悪化（例：酸素飽和度低下、酸素要求量の増加、あるいは換気要求量の増加）</p> <p>さらに、以下のうち少なくとも3つ以上を満たすこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> 他に認められる原因のない体温の不安定性 白血球減少（4,000/mm³未満）ないしは左方移動（変動幅 10% 以上）を伴う白血球増多（15,000/mm³以上） 膿性喀痰の新たな出現、あるいは喀痰の性状の変化、あるいは気道分泌物の増加、あるいは吸引の必要性の増加 無呼吸、頻呼吸、胸壁の後退を伴う鼻翼の拡張、あるいはグラントーピング 喘鳴、ラ音 咳 徐脈（100 回 / 分未満）あるいは頻脈（170 回 / 分以上）
	<p>1 歳を超える小児に対して以下の少なくとも3つ以上を満たす：</p> <ul style="list-style-type: none"> 他に認められる原因のない発熱（38.4℃以上）または低体温（37℃未満） 白血球減少（4,000/mm³未満）ないしは白血球増多（15,000/mm³以上） 膿性喀痰の新たな出現、あるいは喀痰の性状の変化、あるいは気道分泌物の増加、あるいは吸引の必要性の増加 咳、呼吸困難、無呼吸あるいは頻呼吸が新たに出現または増悪 ラ音、あるいは気管支呼吸音 ガス交換の悪化（例：酸素飽和度低下、酸素要求量の増加、あるいは換気要求量の増加）

施設において同様の問題を抱えている。

不正確な判定基準に基づいたサーベイランスデータは、介入の要否、そしてその効果の有無に関する評価を難しくする。またそれは、感染対策の指標として医療機関の間で比較する際にも有用とはいえない^{5,6)}。アメリカではさらに、VAPをはじめとする様々な医療関連感染が病院機能の指標として使われ、発生率の高い施設には医療保険による医療費の償還率を下げるなどの動きが進んでいる。VAPはそのような指標として不適切であり、新たな指標の開発が急務であった。

IV. 新たな指標を求めて

2011年頃から、新たな指標を探る活動がCDCのサーベイランス部門で始まった。集中治療関連の諸学会・協会の協力を得て、VAEという概念が生み出され、検証され、確立していった^{7,8)}。2013年1月から、CDCが実施するサーベイランスの一部に組み込まれ、運用が始まった。

新たな指標を策定する際に最も重要視された点は、以下の点である^{7,8)}。

- 客観的であること
- 電子医療記録を用いて自動的に判定することが将来的に可能であること
- 人工呼吸器装着患者において発生する合併症をできるだけ広く捉えること

V. VAE の3つの段階

VAEはVAPと異なり、単一の定義をもつ概念ではない。その中に3つの段階をもっている。図1にその3つの段階の関係性を示した。

まず、「人工呼吸器関連状態 (ventilator-associated condition : VAC)」という判定基準がある。VACの基準にあてはまるイベントのうち、さらにいくつかの条件を満たす場合、「感染に関連した人工呼吸器関連合併症 (infection-related ventilator-associated complication : IVAC)」の判定基準を満たすことになる。そのIVACの基準に当てはまるイベントのうち、さらにいくつかの条件を満たしたものが「人工呼吸器関連肺炎可能性例 (possible ventilator-associated pneumonia : PVAP)」となる。

図1に示したとおり、VACはIVACを含み、IVACはPVAPを含むという関係になる。例えば、患者

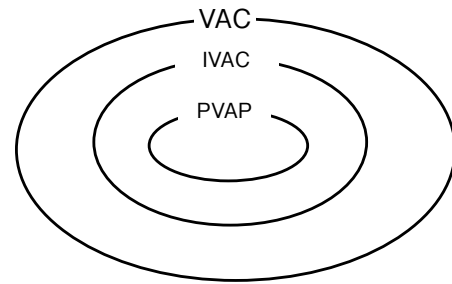


図1 VAEの3つの段階の関係

100人をサーベイランスして、VACと判定された患者が20人、そのうちIVACと判定されたのが8人、その8人のうちPVAPと判定されたのが3人、というような具合になる。

これら全体がVAEなのだが、VAEは実質的にはVACと等しく、VACの判定基準を満たした患者の中でIVACとPVAPの双方に当てはまる患者、IVACのみに当てはまる患者、どちらにも当てはまらない患者の3群に分かれることになる（上記の例でいえばそれぞれ3人、5人、12人）。

VI. VAEの判定基準

では、VAEの判定基準を見ていこう。表2に判定基準を示した。

VACは、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) または FiO_2 の値のみで判定可能である。VAPサーベイランスにおけるVAPの判定基準には、主観的になりやすいX線写真の読影所見が含まれているが、VACは主観を完全に排除し、誰が判定しても同じ結果になるような基準になっている。

次にIVACであるが、これも体温や白血球数、新たな抗菌薬投与といった客観的事実のみを判定基準に含めている。VACと同様に、誰が判定しても同じ結果になるはずである。

最後にPVAPであるが、IVACに加えて微生物検査の結果を基準に含んでいる。少々複雑ではあるが、やはり客観的であり、主観を排除している。

このように、VAEの判定基準は全て客観的要素のみで構成され、正確に判定すれば誰が行っても同じ結果になるようになっている。

VII. VAEの病態

では、VAEはどのような病態を捕捉しているのだ

表2 VAEの3つの段階の判定基準

VAC：人工呼吸器関連状態（以下の2つをともに満たすこと）

- 患者が人工呼吸器に接続され、1日の最小 FiO_2 またはPEEP値が安定または低下していく状態が2暦日以上続くといった、安定または改善のベースライン的時期があり、そのベースライン的時期は1日の最小PEEPまたは FiO_2 が増加した日の直前の2暦日以上である。
- 上記のあと、患者が以下によって示される酸素化の悪化の少なくとも1つを満たす：
 - i. ベースライン的時期における1日の最小 FiO_2 を0.20以上超える1日の最小 FiO_2 が、2暦日以上続く
 - ii. ベースライン的時期における1日の最小PEEPを $3\text{cmH}_2\text{O}$ 以上超える1日の最小PEEP値が、2暦日以上続く

IVAC：感染に関連した人工呼吸器関連合併症（以下の2つをともに満たすこと）

- 患者がVACの判定基準を満たしている
- 人工呼吸器換気を開始して3日目あるいはそれ以降で、酸素化の悪化の発症の2暦日前から2暦日後までの範囲で、以下の基準の両方を満たす：
 - i. 体温が 38°C を超えるか 36°C 未満、または、白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ 以上か $4,000/\text{mm}^3$ 以下
 - ii. 表（省略）に示す新たな抗菌薬が開始され、4暦日以上継続されている

Possible VAP：人工呼吸器関連肺炎可能性例（以下の2つをともに満たすこと）

- 患者がIVACの判定基準を満たしている
- 人工呼吸器換気を開始して3日目あるいはそれ以降で、酸素化の悪化の発症の2暦日前から2暦日後までの範囲で、患者が以下の基準のいずれか1つを満たす：
 - i. 膿性呼吸器分泌物を伴わず、以下の検体のうち1つが定量的または半定量的閾値に合致して培養陽性：
 - a. $10^6\text{CFU}/\text{mL}$ 以上の気管内吸引物の培養陽性、またはそれに相当する半定量的結果
 - b. $10^4\text{CFU}/\text{mL}$ 以上の気管支肺胞洗浄液の培養陽性、またはそれに相当する半定量的結果
 - c. $10^4\text{CFU}/\text{g}$ 以上の肺組織の培養陽性、またはそれに相当する半定量的結果
 - d. $10^3\text{CFU}/\text{mL}$ 以上の保護擦過検体の培養陽性、またはそれに相当する半定量的結果
 - ii. 膿性呼吸器分泌物（低拡大視野〈100倍〉当たり25個以上の好中球または10個以下の扁平上皮細胞を含む、肺・気管支・気管からの分泌物として定義される）に加えて、以下の検体における上記基準iを満たさない不十分な定性的・半定量的・定量的培養陽性：
 - a. 喀痰
 - b. 気管内吸引物
 - c. 気管支肺胞洗浄液
 - d. 肺組織
 - iii. 以下のうち1つ以上に当てはまる：
 - a. 胸水培養陽性（検体が胸腔穿刺またはチェストチューブの初回挿入時に得られているものに限り、留置中のチェストチューブから採取された検体は含めない）
 - b. 肺の組織病理で陽性（詳細略）
 - c. レジオネラ属に対する診断検査で陽性
 - d. インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コロナウイルスに対する呼吸器分泌物の診断検査で陽性

ろうか？ VAPのPは肺炎を意味するので、細菌・真菌・ウイルスなどの病原性微生物の感染症をVAPは捕捉している。VAEは、3つの概念を包括しているので、少々わかりにくい。

まず、VAE全体、すなわちVACの判定基準を満たす病態は、感染症としての肺炎も含まれるが、それ以外に急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）、無気肺、肺水腫がある⁸⁾。判定基準が呼吸状態の悪化の指標であるPEEPと FiO_2 のみで構成されているので、呼吸状態の悪化をきたす病態が全て含まれる。

次にIVACであるが、体温の上昇や白血球数の上昇など、細菌感染症を合併した呼吸状態の悪化を捉え

ている。非感染性合併症である肺水腫などがこの時点で除外され、VACの判定基準を満たすがIVACの判定基準を満たさない、ということになる。しかしこの時点で、肺以外の他部位の感染症に伴う呼吸状態悪化という病態は除外されない。また、ウイルス性肺炎など、白血球数上昇を伴わない病態はこの時点で除外されてしまうこともある。

さらにPVAPに進むと、肺炎としての微生物検査所見が前面に出てくることになり、感染性合併症としての肺炎らしい病態に絞られてくる。しかし、当初の目標に沿って、客観的に判定され電子医療記録より自動的にも判定できることを念頭に置いているので、臨床現場で肺炎を診断する時に必須であるX線やCT画像所見などを判定基準に含めていない。従って、ど

の程度真の肺炎を補足できているか、逆に PVAP の判定基準に合致したもののうち、どのくらいの割合が肺炎なのか、という点については不明である。

VIII. 従来の VAP サーベイランスによる VAP と、VAE サーベイランスによる VAC や PVAP との一致

VAP サーベイランスと VAE サーベイランスを同時に実施し、相互の関連性を検討した研究が散見される。CDC による VAE サーベイランスが開始される前に VAC と VAP を比較した研究⁸⁾では、VAP55 例、VAC135 例が判定された。そのうち、両方に含まれた症例はわずか 31 例と、VAC に含まれない VAP が相当数（55 例中 24 例、約 44%）存在していた。従って、CDC が VAE サーベイランスを全米展開する時点で、VAE サーベイランスでは従来の VAP サーベイランスの VAP を全て拾うことは想定されていなかった。

VAE サーベイランスが運用され始めた後の研究を紹介する。Chang らは、従来の VAP サーベイランスで VAP と判定された 165 例を新しいサーベイランス基準で判定したところ、VAC と判定されたものがわずか 55 例、うち PVAP と判定されたものが 22 例であったとした⁹⁾。VAP のうち PVAP と判定されたものがわずか 13% というありさまである。

ちなみに VAP と VAC の絶対数の比較では、本研究では VAP の方がはるかに多く、Klompas らの研究⁸⁾では VAC の方がはるかに多くなっている。この相違が生じた原因として、Chang らの研究⁹⁾では VAP サーベイランスで VAP と判定された症例のみを研究対象とし、Klompas らの研究は全ての人工呼吸器管理患者を対象としたことが考えられる。

いずれにせよ、VAP と PVAP の判定があまり一致しないという点では共通している。日本の ICU 患者を対象とした研究でも、VAP 39 例、PVAP 29 例、VAP かつ PVAP が 15 例と、同様の結果が発表されている¹⁰⁾。

このように、VAP と PVAP は必ずしも類似の病態を見ているとはいえない。ましてや、VAP と VAC は全く別物と考えた方が良さそうである。

IX. VAE サーベイランスの意義

サーベイランスを実施する目的は何だろうか？ 日

常の臨床現場で、時間と労力を使ってデータを集めるわけだから、医療の質や患者のアウトカムを向上させる、あるいはそれに繋がるものでなくてはならない。有害な合併症を低減させる活動に繋げるのがサーベイランスである。従って、サーベイランスの対象となる疾患や状態が、患者の有害なアウトカムや医療の質の低下に繋がっていなければ、サーベイランスの対象とする意味はない。

VAP の有害性については、疑う余地はないであろう。システマティックレビューによれば、VAP を発症した ICU 在室患者は、そうでない ICU 患者に比べ死亡リスクが 2.0 倍であり、ICU 在室日数が平均 6.1 日長くなり、約 10,000 ドルの医療費増加に繋がっている¹¹⁾。しかしこのレビューは、臨床的に VAP と診断されている症例を解析したものであり、VAP サーベイランスの定義に当てはまる VAP の有害性を示したのではない。

今回の VAP サーベイランスから VAE サーベイランスへの移行において、この点が詳細に検討された。先に紹介した Klompas らの研究⁸⁾で、VAP サーベイランスの判定基準に合致する VAP 発生では、院内死亡リスクが 1.1 倍にしか上昇せず、もちろん有意な上昇とはいえなかった。その一方で、VAC 発生が院内死亡リスクを約 2.0 倍高くしており、有意な上昇であった。Klompas らは別の研究でも、VAC 発生が院内死亡リスクを約 1.9 倍に高める（有意な上昇）ことを示している¹²⁾。さらに Hayashi らは、VAC 発生が ICU 在室日数を 11 日・入院日数を 19 日それぞれ延長させ、いずれも有意な変動であったとしている¹³⁾。その一方で、病院内死亡は VAC 非発生群の方が高かったとも報告している。

このように、臨床的に有害であり少しでも減らすべき事象を監視対象としている点で、VAE サーベイランスは VAP サーベイランスに比べて有用ということになり、この点も VAE サーベイランスが導入された理由の一つである。

X. VAE に関する今後の課題

まず、サーベイランス自体が開始されてまだ 2 年あまりしか経過していない。その判定基準も、この 2 年の間に変更されており、開始当初は PVAP の中で Possible VAP と Probable VAP に分かれていた。

次に、18歳以下の患者において、この判定基準が臨床的アウトカムを反映した、監視の対象とすべき有害事象かどうかの検討が完了していない。18歳以下の人工呼吸器装着患者はその絶対数が少なく、検討には時間を要するであろう。CDCは、それまでは従来のVAPサーベイランスを維持するとしている。

最後に、VAEは様々な病態を包括する概念である。有害事象として大きく捕捉してはいるものの、具体的に対策に繋げていくためには、VACで判定された症例をひとまとめにすることなく、IVAC、PVAPも含めた3つの段階で判定された症例を群ごとに検討し、他施設との比較を行い、臨床現場での介入に繋げていく、といった細かい検討が必要であろう。

シンプルになり、客観的になったVAEサーベイランスがもつ課題は多い。その評価もまだ定まっていない。日本ではVAEサーベイランスを実施する施設がまだ少なく、全国的サーベイランスシステムも存在しない。これら諸問題が一つずつ解決され、真に臨床現場に役立つサーベイランスになることを願っている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/VentilatorBundleChecklist.aspx> (2015年10月21日アクセス)
- 2) <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (2015年10月21日アクセス)
- 3) 森兼啓太訳：改訂5版サーベイランスのためのCDCガイドライン。小林寛伊監訳。大阪，メディカ出版，2012，pp1-207.
- 4) Klompas M : Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control*. 2010 ; 38 : 237-9.
- 5) Klompas M : Eight initiatives that misleadingly lower ventilator-associated pneumonia rates. *Am J Infect Control*. 2012 ; 40 : 408-10.
- 6) Klompas M, Kulldorff M, Platt R : Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin Infect Dis*. 2008 ; 46 : 1443-6.
- 7) Magill SS, Klompas M, Balk R, et al : Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Critical Care Medicine*. 2013 ; 41 : 2467-75.
- 8) Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al : Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One*. 2011 ; 6 : e18062.
- 9) Chang HC, Chen CM, Kung SC, et al : Differences between novel and conventional surveillance paradigms of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2015 ; 43 : 133-6.
- 10) 嶋 雅範：NHSNの人工呼吸器関連サーベイランスにおける新症例定義と旧症例定義の比較検討。第2回日本感染管理ネットワーク学術集会。O9-3 (抄録)。2013.
- 11) Safdar N, Dezfoulian C, Collard HR, et al : Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005 ; 33 : 2184-93.
- 12) Klompas M, Magill S, Robicsek A, et al : Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2012 ; 40 : 3154-61.
- 13) Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al : Toward improved surveillance : the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 2013 ; 56 : 471-7.