

COVID-19とVAP ～カフ上部吸引チューブと自動カフ圧計の有用性～



恒光 健史 先生

兵庫県立尼崎総合医療センター 救命救急科

ご略歴

2013年 大阪市立大学医学部医学科 卒業

2013年 兵庫県立尼崎病院 入職

2015年 兵庫県立尼崎総合医療センター 入職

資格

救急科専門医

DMAT隊員

COVID-19はSARS-CoV-2の感染により生じる感染症であり、2019年末頃に中国で確認されて以降、急速に全世界に感染が波及しパンデミックを引き起こしている感染症である。

発熱や咳嗽などの感冒様症状に加え嗅覚・味覚障害、血栓症を認めることが特徴的であるが、高齢者において高い致死率を認めることも広く知られている^[1]。2021年11月時点で、世界中で約2億4000万人が罹患し500万人近くが死亡し、また本邦においても約170万人が罹患し約1万8000人が死亡している^[2]。パンデミックの収束に向けてワクチンや治療薬の開発は進んでいるものの、ワクチン接種率や変異株の出現、未だ確立した治療法がないことなどから収束にはまだ時間がかかることが予想される。

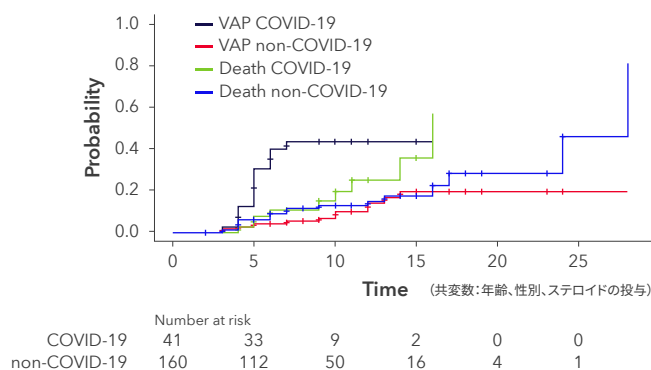
COVID-19が高齢者において高い致死率を認める原因として、重度の肺炎が生じ呼吸不全が重篤化することがあげられる。COVID-19を発症した患者の15%が酸素投与を要する呼吸不全を呈し^[1]、さらに入院患者の約8%で人工呼吸管理が必要とされたとの報告がある^[3]。NPO法人日本ECMOnetが公開しているデータ（本邦のICUベッドの80%をカバーする横断的ICU情報探索システムを解析したデータ）によるとこれまでに9000人近い患者に人工呼吸管理がなされている^[4]。COVID-19において人工呼吸管理を含めた呼吸療法は重要な治療の一つと位置付けられている。

人工呼吸管理を行うにあたり、しばしば問題となるのが人工呼吸器関連肺炎（VAP）である。VAPは一般的に人工呼吸管理がなされた患者の約10%に生じるとされ^[5]、ICU内での院内感染の原因として最も多い感染症であるとされる^[6]。VAPは人工呼吸期間やICU在室日数の延長の原因となり、転帰の悪化と関連しているとされている^[7]。また医療コストの増加をまねくことも指摘されている^[8]。VAPは黄色ブドウ球菌など口腔や咽頭に存在する菌や胃から逆流してきた腸内細菌が気管チューブのカフを通り越して下気道に侵入し感染・発症すると考えられている。

COVID-19患者におけるVAPの発生率は高率であるとの報告が多くなされている。その発生率は45.4%にも及ぶとされ^[9]、従来の重症患者や他のウイルス性肺炎患者のVAPの発生率と比較し高いとされる^[10,11]。COVID-19患者にVAPの発生が多い原因として、長期の人工呼吸管理が必要とされることが多いことに加え、治療薬としてトシリズマブやバリシチニブといった免疫抑制剤が使用されること^[12]や肺上皮細胞の障害^[13]や免疫機能の調節不全^[14]が影響している可能性が示唆されている。VAPを認めたCOVID-19患者の死亡率は42.7%であったとの報告もあり^[9]、COVID-19においてVAPは転帰の悪化に関連している可能性がある。

COVID-19患者のVAPの特徴としてVAPに伴う菌血症（喀痰培養から分離された菌と血液から分離された菌が同一であるもの）の発生が多いことが報告されている。非COVID-19患者のVAPに伴う菌血症の発生率は12.6-17.6%であるが^[15,16]、COVID-19患者のVAPに伴う菌血症の発生率は40%近く^[17-19]のばり、菌血症を認めた患者の予後は不良であるとの報告がある^[20]。COVID-19患者において菌血症が増加する原因として、肺の上皮細胞に細菌の受容体が形成され、それによって細菌の付着、増殖、拡散が促進され、血流感染のリスクが高まるためと言われている^[21]。またCOVID-19の治療に使用されるトシリズマブなどの免疫抑制剤はC-reactive proteinやプロカルシトニンといった二次感染の検出に有用な炎症性マーカーの診断価値を低下させることが指摘されており^[12]、VAPの発見及び治療の開始が遅れることも一因の一つとして考えられる。VAPの起炎菌として頻度が高い黄色ブドウ球菌によるVAPに焦点を当てた研究でもCOVID-19患者は非COVID-19患者と比較しては菌血症に至る割合が高かった^[22]。黄色ブドウ球菌の菌血症を認めた患者は予後が不良であることや^[23]、感染性心内膜炎の発症リスクが高いことが知られており^[24]、また複雑化した場合は長期間の抗菌薬の投与が必要となる^[25]など臨床現場に与える影響は大きい。COVID-19患者のVAPは菌血症に至りやすく予後に影響する可能性があることは非COVID-19患者のVAPと大きく異なる点であり、常に念頭に置く必要がある。

COVID-19患者のVAPの発生率に関して、自施設のICUにおいて調査したので報告する。48時間以上人工呼吸管理を要したCOVID-19患者41名と、COVID-19が流行以前の2019年に自施設のICUに入室した非COVID-19患者160名を研究に組み入れ、VAPの発生率と菌血症の発生および予後に関して検討した。VAPの定義は米国感染症学会のガイドラインを参考にした。VAPの発生はCOVID-19患者で16名(39%)、非COVID-19患者で14名(9%)に認め、COVID-19患者において有意にVAPの累積イベント発生率が高かった(調整ハザード比6.28[95%信頼区間 3.03 - 13.04])。



1. VAPの発生

COVID-19: **16名(39%)**
非COVID-19: **14名(9%)**

2. VAPの累積イベント発生率

調整ハザード比 **6.28**
(95%CI 3.03-13.04)
p<0.01

またVAPに伴う菌血症はCOVID-19患者で7名(44%)、非COVID-19患者で0名(0%)と、COVID-19患者において菌血症の発生が多かった。菌血症を生じた患者7名のうち、5名が黄色ブドウ球菌、1名が緑膿菌、1名が大腸菌によるものであった。人工呼吸期間はCOVID-19患者で中央値10日間、非COVID-19患者で中央値7日間であり、また死亡した患者の割合はCOVID-19患者で16名(39%)、非COVID-19患者で25名(16%)であった。

VAPに伴う菌血症とその他のアウトカム

	COVID-19 n=41	non COVID-19 n=160	p value
菌血症の発生, n (%)	7 (44)	0 (0)	<0.01
ICU死亡, n (%)	16 (39)	25 (16)	<0.01
人工呼吸期間, 中央値(四分位)	10 (6-14)	7 (4-12)	0.01
ICU在室日数, 中央値(四分位)	14 (9-18)	9 (6-15)	<0.01

VAPの発生率およびVAPに伴う菌血症の発生割合はこれまでに各国で報告されているものと同等の結果であり^[9,17-19]、自施設においてもCOVID-19患者のVAPの発生率およびVAPに伴う菌血症の発生割合は高いことが示された。またCOVID-19患者はこれまでの非COVID-19患者と比較して長期間の人工呼吸管理を要し、死亡する患者が多いことが示された。

VAPは予防することが重要とされるが、COVID-19患者におけるVAPの予防は、その発生率の高さや予後への影響からこれまで以上に重要性が高いと考えられる。自施設のICUでの主なVAPの予防策はVAP予防バンドルの実施とカフ上吸引機能付き気管チューブ及び自動カフ圧計の使用である。VAP予防バンドルは地域により中身は異なるが、主に深部静脈血栓症の予防、ヘッドアップ、抜管が可能かどうかの評価、口腔ケア、ストレス潰瘍予防薬の必要性の評価、日々の鎮静の評価から構成され、VAP予防バンドルの導入はVAPに関連する死亡を減らすとの報告がある^[26]。カフ上吸引機能付き気管チューブの使用はVAPの発生を減少させるとの報告があり^[27]、COVID-19患者においても効果が期待されている。COVID-19は従来の疾患よりカフ上部に分泌物が貯留していることが多い印象があり、VAP予防に特に効果的ではないかと感じている。自動カフ圧計は気管チューブのパイロットバルーンに接続するだけでカフ圧を自動で設定した圧に制御する医療機器であり、その使用はVAPの発生の減少と関連していると報告されている^[28]。VAPの発生を減少させるためには上記のような多角的なアプローチを行うことが重要であると考え。

今回、COVID-19とVAPに関して概説した。COVID-19患者ではVAPの発生が多く、またVAPに伴う菌血症を生じることが多い。VAPの発生は転帰の悪化につながる可能性があり、COVID-19患者においてはこれまで以上にその発生の予防に努めなければならない。

なお本稿で紹介したCOVID-19とVAPに関する研究内容は自施設の倫理委員会の承認を受け、日本集中治療医学会第5回関西支部学術集会（2021年7月24日開催）にて報告した。

COVID-19によるVAPから 患者さんを護るために提案できること



テーパーガード™エバックの有用性



感染予防に関する製品のご提案

参考文献

1. 新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000825966.pdf>
2. WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Matsunaga N, et al. Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1470.
4. 日本ECMONet. Available from: <https://crisis.ecmonet.jp/>
5. Waters B, et al. A 2015 Update on Ventilator-Associated Pneumonia: New Insights on Its Prevention, Diagnosis, and Treatment. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(8):496.
6. 院内感染対策サーベイランス 集中治療室部門. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2020/3/3/ICU_Open_Report_202000.pdf
7. Papazian L, et al. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 2020;46(5):888-906.
8. Zimlichman E, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA Intern Med. 2013;173(22):2039-2046.
9. Ippolito M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2021;10(5):545.
10. Rouzé A, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. Intensive Care Med. 2021;47(2):188-198.
11. Razazi K, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. Crit Care. 2020;24(1):699.
12. Kooistra EJ, et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. Crit Care. 2021;25(1):281.
13. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020;55(4):2000607.
14. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. Nat Med. 2020;26(10):1623-1635.
15. Agbaht K, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2007;35(9):2064-2070.
16. Koulenti D, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Crit Care Med. 2009;37(8):2360-2368.
17. Giacobbe DR, et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. J Clin Med. 2021;10(4):555.
18. Moretti M, et al. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. J Infect Chemother. 2021;27(6):826-833.
19. Buehler PK, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. Cell Rep Med. 2021;2(4):100229.
20. Bhatt PJ, et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. Clin Infect Dis. 2021;72(12):e995-e1003.
21. Bengoechea JA, et al. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? EMBO Mol Med. 2020;12(7):e12560.
22. De Pascale G, et al. Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis. Crit Care. 2021;25(1):197.
23. Kaasch AJ, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies [published correction appears in J Infect. 2014 Sep;69(3):306-7]. J Infect. 2014;68(3):242-251.
24. Chang FY, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):322-332.
25. Liu C, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011;52(3):e18-e55.
26. Pileggi C, et al. Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. Crit Care Med. 2018;46(7):1167-1174.
27. Caroff DA, et al. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2016;44(4):830-840.
28. Nseir S, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Ann Intensive Care. 2015;5(1):43.