

Journal Club
スペインにおける
国家規模のVAP予防の取り組み

2018/03/20

大阪市立総合医療センター

吉野智美

Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program*

Francisco Álvarez-Lerma, MD, PhD¹; Mercedes Palomar-Martínez, MD, PhD²;
Miguel Sánchez-García, MD, PhD³; Montserrat Martínez-Alonso, PhD^{4,5};
Joaquín Álvarez-Rodríguez, MD, PhD⁶; Leonardo Lorente, MD, PhD⁷; Susana Arias-Rivera, RN⁸;
Rosa García, RN⁹; Federico Gordo, MD, PhD¹⁰; José M. Añón, MD, PhD¹¹;
Rosa Jam-Gatell, RN, MSN¹²; Mónica Vázquez-Calatayud, RN, MSc¹³; Yolanda Agra, MD, PhD¹⁴

Critical Care Medicine 2018; 46(2): 181-188

‘Pneumonia Zero’ プロジェクトにより、
VAPの発症が50%以上減った。

VAPにまつわる定義

2016年のIDSA/ATSガイドラインでは、

- HAP; Hospital-acquirede pneumonia
入院中に非気管挿管下で
入院後 48時間以降に発生する肺炎
- VAP; Ventilator-associated pneumonia
気管挿管 48時間以降に発生する肺炎

日本のVAP事情

- ICU内の院内感染で最多、入室患者の3-4%に発生
- 発生率は人工呼吸開始から日々増加する
 - 5日以内 3%/日、5-10日 2%/日、以後 1%/日
- 死亡率が20-55%増加する
- 在院日数が6日間延長する

ICU感染防止ガイドライン 改定第2版2013; p45

- ICUにおける発生率(2016年) 1.5件 / 1000患者・日

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS) 年報

VAP予防：日本



- 感染教育およびサーベイランスを行う。
- 手洗いもしくは手指消毒を行う。
- 呼吸器回路は汚染や破損のある場合に交換する。
- 気管吸引は清潔操作とし、必要最小限にとどめる。
- 早期の気管切開を行う必要はない。
- 経管栄養チューブはできるだけ早期に抜去する。
- 側孔付き気管チューブを使用する。
- 挿管期間の短縮に努め、日々鎮静を評価する。

VAP予防：日本



- ストレス潰瘍予防薬は、リスクにより使い分ける。プロバイオティクスを考慮してもよい。
- 仰臥位で管理しない。
- 定期的に口腔内清掃を行ったほうがよい。
- 予防的抗菌薬の全身投与は行わないほうがよい。
- 予防策をひとまとめにして適応する手法が有用。
- 人工呼吸器装着患者 1人に看護師 1名を配置し、集中治療専門医や理学療法士の関与が望ましい。

など

VAP予防：日本

人工呼吸関連肺炎予防バンドル
2010改訂版
(略：VAPバンドル)

日本集中治療医学会
ICU機能評価委員会

VAPバンドル

- 手指衛生を確実に実施する
- 人工呼吸回路を頻回に交換しない
- 適切な鎮静・鎮痛をはかる、特に過鎮静を避ける
- 人工呼吸器離脱の可否を、毎日評価する
- 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない

VAP予防: IDSA

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY AUGUST 2014, VOL. 35, NO. 8

SHEA/IDSA PRACTICE RECOMMENDATION

Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update

Michael Klompas, MD, MPH;^{1,2} Richard Branson, MSc, RRT;³ Eric C. Eichenwald, MD;⁴
Linda R. Greene, RN, MPS, CIC;⁵ Michael D. Howell, MD, MPH;⁶ Grace Lee, MD;^{1,7}
Shelley S. Magill, MD, PhD;⁸ Lisa L. Maragakis, MD, MPH;⁹ Gregory P. Priebe, MD;^{2,7,10}
Kathleen Speck, MPH;¹¹ Deborah S. Yokoe, MD, MPH;² Sean M. Berenholtz, MD, MHS^{11,12,13}

TABLE 2. Summary of Recommendations for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Adult Patients

Recommendation	Rationale	Intervention	Quality of evidence
Basic practices	Good evidence that the intervention decreases the average duration of mechanical ventilation, length of stay, mortality, and/or costs; benefits likely outweigh risks	Use noninvasive positive pressure ventilation in selected populations ^{57,58}	High
		Manage patients without sedation whenever possible ^{46,61}	Moderate
		Interrupt sedation daily ⁶²	High
		Assess readiness to extubate daily ^{47,66-68}	High
		Perform spontaneous breathing trials with sedatives turned off ⁶⁶	High
		Facilitate early mobility ^{49,70-75,78}	Moderate
		Utilize endotracheal tubes with subglottic secretion drainage ports for patients expected to require greater than 48 or 72 hours of mechanical ventilation ⁵⁰	Moderate
		Change the ventilator circuit only if visibly soiled or malfunctioning ⁸⁸⁻⁹¹	High
		Elevate the head of the bed to 30°–45° ⁸⁴⁻⁸⁶	Low ^a
Special approaches	Good evidence that the intervention improves outcomes but insufficient data available on possible risks	Selective oral or digestive decontamination ⁹³⁻⁹⁶	High ^b
		Regular oral care with chlorhexidine ^{98,101-104}	Moderate
		Prophylactic probiotics ¹¹¹⁻¹¹⁴	Moderate
		Ultrathin polyurethane endotracheal tube cuffs ^{120,121}	Low
		Automated control of endotracheal tube cuff pressure ^{122,123}	Low
		Saline instillation before tracheal suctioning ¹²⁴	Low
		Mechanical tooth brushing ^{125,126}	Low
Generally not recommended	Lowers VAP rates but ample data suggest no impact on duration of mechanical ventilation, length of stay, or mortality	Silver-coated endotracheal tubes ¹²⁷	Moderate
		Kinetic beds ¹²⁸	Moderate
		Prone positioning ^{87,129-134,c}	Moderate
	No impact on VAP rates, average duration of mechanical ventilation, length of stay, or mortality ^c	Stress ulcer prophylaxis ^{135,136}	Moderate
		Early tracheotomy ¹³⁷	High
No recommendation	No impact on VAP rates or other patient outcomes, unclear impact on costs	Monitoring residual gastric volumes ¹³⁸	Moderate
		Early parenteral nutrition ¹³⁹	Moderate
		Closed/in-line endotracheal suctioning ¹⁴¹⁻¹⁴³	Moderate

TABLE 2. Summary of Recommendations for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Adult Patients

Basic practice	Rationale	Intervention	Quality of evidence
High	Good evidence that the intervention decreases the average duration of mechanical ventilation, length of stay, morbidity, and/or costs; benefits likely outweigh risks	Use noninvasive positive pressure ventilation in selected populations ^{57,58}	High
<ul style="list-style-type: none"> • NPPVを使用する。 • 日々鎮静の中断を行う。 • 日々抜管の可否を検討する。 • 鎮静を中断し、SBTを行う。 		Manage patients without sedation whenever possible ^{46,61}	Moderate
		Interrupt sedation daily ⁶²	High
		Assess readiness to extubate daily ^{47,66-68}	High
		Perform spontaneous breathing trials with sedatives turned off ^{64,65}	High
Moderate <ul style="list-style-type: none"> • 鎮静の要否を検討する。 • 早期移床を促す。 • 48-72時間以上の人工呼吸管理が予測される患者には、声門下吸引のついた挿管チューブを利用する。 		Facilitate early mobility ^{49,70-75,78}	Moderate
		Utilize endotracheal tubes with subglottic secretion drainage ports for patients expected to require greater than 48 or 72 hours of mechanical ventilation ⁵⁰	Moderate
		Change the ventilator circuit only if visibly soiled or malfunctioning ⁸⁸⁻⁹¹	High
		Elevate the head of the bed to 30°–45° ⁸⁴⁻⁸⁶	Low ^a
Special approaches <ul style="list-style-type: none"> • 選択的消化管または咽頭除菌を行う。 • クロルヘキシジンで定期的な口腔ケアを行う。 • 予防的プロバイオティクスを投与する。 		Selective oral or digestive decontamination ⁹³⁻⁹⁶	High ^b
		Ultrathin polyurethane endotracheal tube cuffs ^{120,121}	Low
		Saline instillation before tracheal suctioning ¹²⁴	Low
		Mechanical tooth brushing ^{125,126}	Low
High <ul style="list-style-type: none"> • 選択的消化管または咽頭除菌を行う。 		Silver-coated endotracheal tubes ¹²⁷	Moderate
		Kinetic beds ¹²⁸	Moderate
		Prone positioning ^{87,129-134,c}	Moderate
Moderate <ul style="list-style-type: none"> • クロルヘキシジンで定期的な口腔ケアを行う。 • 予防的プロバイオティクスを投与する。 		Stress ulcer prophylaxis ^{135,136}	Moderate
		Early tracheotomy ¹³⁷	High
		Monitoring residual gastric volume ¹³⁸	Moderate
		Daily barrier nutrition ¹³⁹	Moderate
		No impact on VAP rates, average duration of mechanical ventilation, length of stay, or mortality ¹⁴⁰	Moderate
		Monitoring endotracheal suctioning ¹⁴¹⁻¹⁴³	Moderate

VAP予防：国家規模

‘Saving 100,000 lives’（2005年2月～2006年6月）
米国医療保健改善協会によるCare bundle

Ventilator Bundle	<ul style="list-style-type: none">● Elevation of the Head of the Bed● Daily "Sedation Vacations" and Assessment of Readiness to Extubate● Peptic Ulcer Disease Prophylaxis● Deep Venous Thrombosis Prophylaxis
Central Line Bundle	<ul style="list-style-type: none">● Hand Hygiene● Maximal Barrier Precautions Upon Insertion● Chlorhexidine Skin Antisepsis● Optimal Catheter Site Selection, with Subclavian Vein as the Preferred Site for Non-Tunneled Catheters● Daily Review of Line Necessity with Prompt Removal of Unnecessary Lines

VAP予防：国家規模

‘Saving 100,000 lives’（2005年2月～2006年6月）

米国医療保健改善協会によるCare bundle

Ventilator Bundle

- ヘッドアップ
- 日々鎮静の中断や抜管の可否の評価を行う
- 消化性潰瘍予防
- 深部静脈血栓症予防

Central Line Bundle

- Hand Hygiene
- Maximal Barrier Precautions Upon Insertion
- Chlorhexidine Skin Antisepsis
- Optimal Catheter Site Selection, with Subclavian Vein as the Preferred Site for Non-Tunneled Catheters
- Daily Review of Line Necessity with Prompt Removal of Unnecessary Lines

Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program*

Francisco Álvarez-Lerma, MD, PhD¹; Mercedes Palomar-Martínez, MD, PhD²;
Miguel Sánchez-García, MD, PhD³; Montserrat Martínez-Alonso, PhD^{4,5};
Joaquín Álvarez-Rodríguez, MD, PhD⁶; Leonardo Lorente, MD, PhD⁷; Susana Arias-Rivera, RN⁸;
Rosa García, RN⁹; Federico Gordo, MD, PhD¹⁰; José M. Añón, MD, PhD¹¹;
Rosa Jam-Gatell, RN, MSN¹²; Mónica Vázquez-Calatayud, RN, MSc¹³; Yolanda Agra, MD, PhD¹⁴

Critical Care Medicine 2018; 46(2): 181-188

‘Pneumonia Zero’ プロジェクトにより、
VAPの発症が50%以上減った。

Materials and Methods

【研究デザイン】

- 多施設 前向き介入研究
スペイン国内 181のICUが参加(全体の75%)

【期間】

- 2011年4月1日～2012年12月31日

Materials and Methods

bundle:

必須 7項目 + 強く推奨 3項目

TABLE 1. Individual Components of the Ventilator-Associated Pneumonia Prevention Bundle

Seven Basic Mandatory Measures	Three Highly Recommended Measures
1. Education and training in appropriate airway management. ^a	1. Selective decontamination of the digestive tract or selective oropharyngeal decontamination.
2. Strict hand hygiene with alcohol solutions before airway management.	2. Continuous aspiration of subglottic secretions.
3. Control and maintenance of cuff pressure.	3. Short course (2-3 doses) of systemic antibiotics during intubation of patients with previous decreased consciousness.
4. Oral hygiene with chlorhexidine.	
5. Semirecumbent positioning. Avoidance of 0° supine positioning if possible.	
6. Promoting procedures and protocols that safely avoid or reduce duration of mechanical ventilation. ^b	
7. Avoidance of elective changes of ventilator circuits, humidifiers, and endotracheal tubes.	

Materials and Methods

必須 7項目

①教育とトレーニング

- onlineで6時間のコースを受ける
- コースの後にテストを受ける

②アルコールによる手指消毒の徹底

③カフ圧のコントロール

④クロルヘキシジンによる口腔内消毒

⑤セミリクルートメント体位、仰臥位でフラットは避ける

⑥人工呼吸離脱のためのプロトコール

- COPDの急性増悪のプロトコール準じる

⑦定期的な呼吸器回路・加湿器・挿管チューブの交換を避ける

強く推奨 3項目

①選択的消化管または咽頭除菌

②持続的カフ上吸引

③意識状態が悪ければ、挿管後に2-3回の抗生剤投与

Materials and Methods

【患者】

- ICUに24時間以上滞在した成人が対象
- ICU退室48時間後までを観察

- 2010年4～6月 ENVIN-HELICSのdateと比較

※ENVIN-HELICS:

スペインのICU内感染に関する全国サーベイランスプログラム

Materials and Methods

【VAPの診断】※European Center for Disease Prevention and Control に準拠

- 1) XpやCTで肺炎を疑う所見がある
- 2) 体温 38°C 以上 and/or $\text{WBC} \geq 12000$ or $\leq 4000/\text{mm}^3$
- 3) いずれか1つがある
 - ・膿性痰の新規出現や痰の性状の変化
 - ・咳嗽、呼吸困難、頻脈
 - ・聴診所見(ラ音、気管支狭窄音など)
 - ・血液ガス所見の悪化(酸素化の悪化や呼吸器設定の増加)

※ 2回目以降の診断は、下記2つ以上を満たす

- 1) 新規に肺炎を疑う症状の出現
- 2) 治癒から2日以上あけて増悪する肺炎
- 3) 初回と別の菌の検出 or 2週間以上あけて初回と同じ菌の検出

Materials and Methods

【primary outcome】

- 3か月毎のVAPの発生率

【secondary outcome】

- 病院の特色によるVAPの発生率
 - 公立、私立
 - 教育状態（大学病院、臨床研修病院）
 - 病院の病床数

Materials and Methods

- ENVIN-HELICS databaseを用いてデータを収集。
- bundleのアドヒアランスについては、各施設の代表者にe-mailで問い合わせた。

【統計】

- t-検定、Mann-Whitney U検定、カイ二乗検定、fisherの正確確立検定
- $p < 0.05$ を有意とする
- R version 3.1.2 を使用

RESULTS

Results

- 患者 171,237名 (ICU滞在期間 1,011,782日)
- 人工呼吸管理 50.5%(505,802日)
- 全期間参加施設 72.9%(132施設)
- VAPの診断 3,186名 (3,474件)

6.87件 / 1000人工呼吸日

⇒ VAP発生率 3.4件 / 1000患者・日
日本(2016年) 1.5件 / 1000患者・日

Table 2-e. Characteristics of Patients at Baseline and During the Intervention Period of the

“Pneumonia Zero” Project

Patients Characteristics

Variables	No. patients	All patients	Study period		P value
			Baseline (n = 539)	Intervention (n = 3,186)	
Age, years, mean (SD); median [IQR]	3,725	59.3 (16.5); 62 [49.0-73.0]	58.5 (16.7); 60 [47.5-72.5]	59.5 (16.5); 62 [49.0-73.0]	0.229 0.238
Male patients, no. (%)	3,725	2,745 (73.7)	387 (71.8)	2,358 (74.0)	0.305
APACHE II score, mean (SD); median (IQR)	3,439	20.2 (7.9); 20.0 [15.0-25.0]	20.1 (8.4); 19.0 [14.8-25.0]	20.2 (7.8); 20.0[15.0-25.0]	0.726 0.509
Patient’s referral, no. (%)	2,340				0.129
Hospital ward		1,005 (42.9)	227 (44.6)	778 (42.5)	
Another ICU		183 (7.8)	41 (8.1)	142 (7.8)	
Community/emergency room		1,139 (48.7)	235 (46.2)	904 (49.4)	
Health care center		13 (0.6)	6 (1.2)	7 (0.4)	
Underlying illness, no. (%)	3,725				0.267
Medical		1,873 (50.3)	277 (51.4)	1,596 (50.1)	
Surgical		866 (23.8)	139 (25.8)	747 (23.4)	
Trauma		722 (19.4)	89 (16.5)	633 (19.9)	
Coronary		244 (6.6)	34 (6.3)	210 (6.6)	
Risk factors, no. (%)	3,725				
Urgent surgery		1,153 (31.0)	176 (32.7)	977 (30.7)	0.383
Immunosuppression		436 (11.7)	62 (11.5)	374 (11.7)	0.932
Neutropenia		81 (2.2)	18 (3.3)	63 (2.0)	0.065
Previous antibiotic treatment		717 (19.2)	158 (29.3)	559 (17.5)	<0.001
Organ transplantation		52 (1.4)	16 (3.0)	36 (1.1)	0.002
Days in ICU prior VAP, mean (SD); median [IQR]	3,725	12.3 (17.8); 8.0 [4.0-16.0]	10.5 (12.9); 6.0 [3.0-13.0]	12.6 (18.5); 8.0 [4.0-16.0]	0.002 <0.001
Days in hospital prior VAP, mean (SD); median [IQR]	2,351	16.2 (20.6); 9 [4.0-20.0]	14.2 (19.8); 8.0 [4.0-18.0]	16.8 (20.8); 9.0 [5.0-21.0]	0.011 0.007
Days from mechanical ventilation to VAP, mean (SD); median [IQR]	2,181	11.1 (12.7) 7.0 [3.0;14.0]	10.0 (11.4) 6.0 [3.0;12.0]	11.4 (13.0) 7.0 [3.0;14.0]	0.021 0.088
ICU mortality, no. (%)	3,523	1,433 (40.6)	199 (38.5)	1,234 (40.9)	0.320
ICU length of stay, days, mean (SD); median [IQR]	3,612	31.9 (24.1) 26 [16.0-41.0]	27.9 (20.7) 24 [14.0-37.0]	32.5 (24.5) 27 [16.0-42.0]	<0.001 <0.001

Hospital features

病床数

- > 500 44.7%
- 200-500 42.0%
- < 200 13.3%

大学病院 65.7%

公立病院 94.5%

臨床研修病院 60.2%

介入群で

- VAPの発症が2日遅かった。
- ICUの滞在期間が長かった。

Table 2-e. Characteristics of Patients at Baseline and During the Intervention Period of the

“Pneumonia Zero” Project

Variables	No. patients	All patients	Study period		<i>P</i> value
			Baseline (n = 539)	Intervention (n = 3,186)	
Age, years, mean (SD); median [IQR]	3,725	59.3 (16.5); 62 [49.0-73.0]	58.5 (16.7); 60 [47.5-72.5]	59.5 (16.5); 62 [49.0-73.0]	0.229 0.238
Male patients, no. (%)	3,725	2,745 (73.7)	387 (71.8)	2,358 (74.0)	0.305
APACHE II score, mean (SD); median (IQR)	3,439	20.2 (7.9); 20.0 [15.0-25.0]	20.1 (8.4); 19.0 [14.8-25.0]	20.2 (7.8); 20.0[15.0-25.0]	0.726 0.509
Patient’s referral, no. (%)	2,340				0.129
Hospital ward		1,005 (42.9)	227 (44.6)	778 (42.5)	
Another ICU		183 (7.8)	41 (8.1)	142 (7.8)	
Community/emergency room		1,139 (48.7)	235 (46.2)	904 (49.4)	
Health care center		13 (0.6)	6 (1.2)	7 (0.4)	
Underlying illness, no. (%)	3,725				0.267
Medical		1,873 (50.3)	277 (51.4)	1,596 (50.1)	
Surgical		866 (23.8)	139 (25.8)	747 (23.4)	
Trauma		722 (19.4)	89 (16.5)	633 (19.9)	
Coronary		244 (6.6)	34 (6.3)	210 (6.6)	

Risk factors, no. (%)	3,725				
Urgent surgery		1.153 (31.0)	176 (32.7)	977 (30.7)	0.383
Immunosuppression		436 (11.7)	62 (11.5)	374 (11.7)	0.932
Neutropenia		81 (2.2)	18 (3.3)	63 (2.0)	0.065
Previous antibiotic treatment		717 (19.2)	158 (29.3)	559 (17.5)	<0.001
Organ transplantation		52 (1.4)	16 (3.0)	36 (1.1)	0.002
Days in ICU prior VAP, mean (SD); median [IQR]	3,725	12.3 (17.8); 8.0 [4.0-16.0]	10.5 (12.9); 6.0 [3.0-13.0]	12.6 (18.5); 8.0 [4.0-16.0]	0.002 <0.001
Days in hospital prior VAP, mean (SD); median [IQR]	2,351	16.2 (20.6); 9 [4.0-20.0]	14.2 (19.8); 8.0 [4.0-18.0]	16.8 (20.8) 9.0 [5.0-21.0]	0.011 0.007
Days from mechanical ventilation to VAP, mean (SD); median [IQR]	2,181	11.1 (12.7) 7.0 [3.0;14.0]	10.0 (11.4) 6.0 [3.0;12.0]	11.4 (13.0) 7.0 [3.0;14.0]	0.021 0.088
ICU mortality, no. (%)	3,523	1.433 (40.6)	199 (38.5)	1.234 (40.9)	0.320
ICU length of stay, days, mean (SD); median [IQR]	3,612	31.9 (24.1) 26 [16.0-41.0]	27.9 (20.7) 24 [14.0-37.0]	32.5 (24.5) 27 [16.0-42.0]	<0.001 <0.001

Table 4-e. Characteristics of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) at Baseline and During the Intervention Period of the “Pneumonia Zero” Project

VAP Characteristics *

Variables	No. episodes	All VAP episodes (n = 4,477)	Study period		P value
			Baseline (n = 603)	Intervention (n = 3,474)	
Clinical diagnosis, no. (%)	3,710				0.001
Clinical and radiological findings		2,865 (64.0)	419 (69.5)	2,446 (70.4)	
Cavitation infiltrate		26 (0.6)	3 (0.5)	23 (0.7)	
Progression previous infiltrate		640 (14.3)	76 (12.6)	564 (16.2)	
Other criteria		46 (1.02)	4 (0.7)	42 (1.2)	
Type of diagnostic sample, no. (%)	3,725				0.008
N1	3,656	925 (20.7)	119 (19.7)	806 (23.2)	1.000
N2	3,656	1,440 (32.2)	197 (32.7)	1,243 (35.8)	0.353
N3	3,673	99 (2.3)	24 (4.0)	75 (2.2)	0.151
N4	3,673	1,016 (22.7)	154 (25.5)	862 (24.8)	1.000
N5	3,673	925 (20.7)	119 (19.7)	806 (23.2)	1.000
VAP-associated bacteremia, no. (%)	3,725	361 (8.1)	41 (6.8)	320 (9.2)	0.091
Systemic response to VAP, no. (%)	3,720				0.016
None		293 (6.5)	45 (7.5)	248 (7.1)	
Sepsis		1,614 (36.1)	251 (41.6)	1,363 (39.2)	
Severe sepsis		961 (21.5)	147 (24.4)	814 (23.4)	
Septic shock		852 (19.0)	94 (15.6)	758 (21.8)	
Antibiotic treatment, no. (%)	3,205	3,112 (69.5)	504 (83.6)	2,608 (75.1)	0.693
Appropriate antibiotic treatment, no. (%)	3,110	2,383 (53.2)	402 (66.7)	1,981 (57.0)	<0.001
Microorganisms, total number		4,382	602	3,780	
Gram-positive cocci, no. (%)*		921 (20.6)	164 (27.2)	757 (20.0)	
<i>Staphylococcus aureus</i>		608	104	504	
Methicillin-sensitive		439	81	358	
Methicillin-resistant		169	23	146	
<i>Enterococcus faecalis</i>		80	9	71	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		73	18	55	
Gram-negative bacilli, no. (%)*		3,281 (73.3)	407 (67.6)	2,874 (76.0)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		889	108	781	
<i>Acinetobacter baumannii</i>		376	30	346	0.006
<i>Escherichia coli</i>		341	64	277	<0.001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		186	18	168	
<i>Serratia marcescens</i>		182	24	158	
Fungus, no. (%)*		145 (3.2)	27 (4.5)	118 (3.1)	
<i>Candida albicans</i>		45	9	36	
<i>Aspergillus fumigatus</i>		22	1	21	
Viruses, no. (%)*		17 (0.4)	0	17 (0.5)	
Other microorganisms, no. (%)*		18 (0.5)	4 (0.7)	14 (0.4)	

介入群で

- 重症感染症や敗血症性ショックが多い傾向。
- GNR感染が多い傾向。

Table 4-e. Characteristics of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) at Baseline and During the Intervention Period of the “Pneumonia Zero” Project

Variables	No. episodes	All VAP episodes (n = 4,477)	Study period		P value
			Baseline (n = 603)	Intervention (n = 3,474)	
Clinical diagnosis, no. (%)	3,710				0.001
Clinical and radiological findings		2,865 (64.0)	419 (69.5)	2,446 (70.4)	
Cavitation infiltrate		26 (0.6)	3 (0.5)	23 (0.7)	
Progression previous infiltrate		640 (14.3)	76 (12.6)	564 (16.2)	
Other criteria		46 (1.02)	4 (0.7)	42 (1.2)	
Type of diagnostic sample, no. (%)	3,725				0.008
N1	3,656	925 (20.7)	119 (19.7)	806 (23.2)	1.000
N2	3,656	1,440 (32.2)	197 (32.7)	1,243 (35.8)	0.353
N3	3,673	99 (2.3)	24 (4.0)	75 (2.2)	0.151
N4	3,673	1,016 (22.7)	154 (25.5)	862 (24.8)	1.000
N5	3,673	925 (20.7)	119 (19.7)	806 (23.2)	1.000
VAP-associated bacteremia, no. (%)	3,725	361 (8.1)	41 (6.8)	320 (9.2)	0.091
Systemic response to VAP, no. (%)	3,720				0.016
None		293 (6.5)	45 (7.5)	248 (7.1)	
Sepsis		1,614 (36.1)	251 (41.6)	1,363 (39.2)	
Severe sepsis		961 (21.5)	147 (24.4)	814 (23.4)	
Septic shock		852 (19.0)	94 (15.6)	758 (21.8)	
Antibiotic treatment, no. (%)	3,205	3,112 (69.5)	504 (83.6)	2,608 (75.1)	0.693
Appropriate antibiotic treatment, no. (%)	3,110	2,383 (53.2)	402 (66.7)	1,981 (57.0)	<0.001
Microorganisms, total number		4,282	602	3,780	

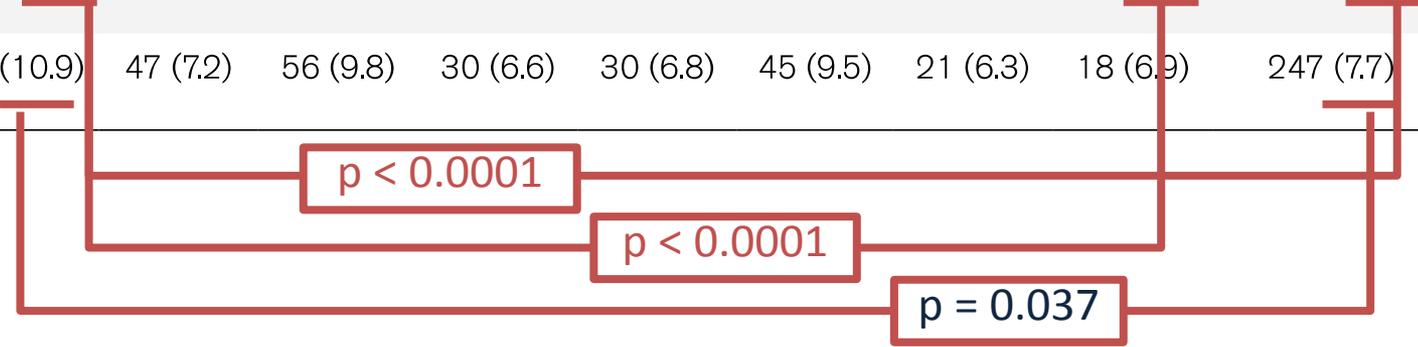
Appropriate antibiotic treatment, no. (%)	5,110	4,382 (85.7)	602 (11.8)	1,781 (37.0)	<0.001
Microorganisms, total number		4,382	602	3,780	
Gram-positive cocci, no. (%) [*]		921 (20.6)	164 (27.2)	757 (20.0)	
<i>Staphylococcus aureus</i>		608	104	504	
Methicillin-sensitive		439	81	358	
Methicillin-resistant		169	23	146	
<i>Enterococcus faecalis</i>		80	9	71	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		73	18	55	
Gram-negative bacilli, no. (%) [*]		3,281 (73.3)	407 (67.6)	2,874 (76.0)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		889	108	781	
<i>Acinetobacter baumannii</i>		376	30	346	0.006
<i>Escherichia coli</i>		341	64	277	<0.001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		186	18	168	
<i>Serratia marcescens</i>		182	24	158	
Fungus, no. (%) [*]		145 (3.2)	27 (4.5)	118 (3.1)	
<i>Candida albicans</i>		45	9	36	
<i>Aspergillus fumigatus</i>		22	1	21	
Viruses, no. (%) [*]		17 (0.4)	0	17 (0.5)	
Other microorganisms, no. (%) [*]		18 (0.5)	4 (0.7)	14 (0.4)	

TABLE 2. Adherence to Recommendations Included in the Spanish Ventilator-Associated Pneumonia Bundle アドヒアランスについての問い合わせmailに、109施設が回答。

Recommendations	Adherence to Recommendations (n)	ICUs That Responded to the Survey (n = 109) (%)	Participating ICUs in the “Pneumonia Zero” Project (n = 181) (%)
Internal audits		最大 (%)	最小 (%)
Aspiration tracheal secretions ^a	95	87.2	52.5
Oral hygiene with chlorhexidine	94	86.2	51.9
Control and maintenance of cuff pressure ^a	105	96.3	58.0
Control of semirecumbent positioning ^a	109	100	60.2
Survey questions			
Strict hand hygiene for airway management (education)	105	96.3	58.0
Routine change of ventilator circuit (no)	97	90.0	53.6
Change of filters or humidifiers within 48 hr (no)	91	83.5	50.3
Known and consensus sedation protocols available (yes)	58	53.2	32.0
Known and consensus protocols of mechanical ventilation withdrawal available (yes)	50	45.9	27.6
Known and consensus protocol of noninvasive ventilation available (yes)	36	33.0	19.9
Routine use of orotracheal tubes with subglottic aspiration (yes)	55	50.5	30.4
Routine use of tracheal tubes with subglottic aspiration (yes)	17	15.6	9.4
Routine use of selective digestive decontamination (yes)	32	29.4	17.7
Routine use of systemic antibiotics during intubation of patients with previous decreased consciousness (yes)	72	66.1	39.8

TABLE 3. Characteristics of the Study Sample at Each Time Period

Variables	Baseline 2010 (4-6 mo)	Intervention Period (mo)							Postintervention
		1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	
Participating ICUs (<i>n</i>)	146	181	177	175	175	170	158	148	181
ICU admissions (<i>n</i>)	22,388	26,393	24,144	25,975	26,854	25,253	20,955	21,663	171,237
Patient days (<i>n</i>)	137,004	154,973	141,179	152,803	162,575	149,096	124,590	126,569	1,011,782
Days of intubation (<i>n</i>)	58.082	77.621	69.732	75.211	84.739	74.359	62.356	61.784	505.802
Patients with VAP, <i>n</i> (%)	539 (2.4)	655 (2.5)	569 (2.4)	453 (1.7)	443 (1.6)	472 (1.9)	334 (1.6)	260 (1.2)	3,186 (1.9)
Patients with > 1 VAP, <i>n</i> (%)	59 (10.9)	47 (7.2)	56 (9.8)	30 (6.6)	30 (6.8)	45 (9.5)	21 (6.3)	18 (6.9)	247 (7.7)



- VAPの発症は、bundleの介入で有意に減少 ($p < 0.0001$)。介入から19-21か月時点でも有意に減少 ($p < 0.0001$)。
- 2回以上のVAP発症は、bundleの介入の有無で有意に減少 ($p = 0.037$)。

TABLE 4. Univariate and Adjusted Multivariate Analyses for Ventilator-Associated Pneumonia

	Univariate Analysis			Adjusted Multivariate Analysis		
	Incidence Density (95% CI)	Incidence Density Ratio (95% CI)	p	Incidence Density (95% CI)	Incidence Density Ratio (95% CI)	p
Study period						
Baseline (reference)	8.90 (7.87–10.06)	1		9.83 (8.42–11.48)	1	
1–3 mo vs 0	7.77 (6.16–9.80)	0.87 (0.78–0.97)	0.0154	8.60 (6.60–11.20)	0.87 (0.78–0.98)	0.0168
4–6 mo vs 0	7.77 (6.13–9.84)	0.87 (0.78–0.98)	0.0194	8.55 (6.54–11.19)	0.87 (0.78–0.98)	0.0168
7–9 mo vs 0	5.53 (4.34–7.06)	0.62 (0.55–0.70)	< 0.0001	6.08 (4.61–8.01)	0.62 (0.55–0.70)	< 0.0001
10–12 mo vs 0	4.95 (3.88–6.32)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001	5.47 (4.15–7.21)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001
13–15 mo vs 0	6.02 (4.73–7.65)	0.68 (0.60–0.76)	< 0.0001	6.64 (5.05–8.72)	0.68 (0.60–0.76)	< 0.0001
16–18 mo vs 0	4.95 (3.84–6.39)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001	5.46 (4.10–7.28)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001
19–21 mo vs 0	3.93 (3.01–5.13)	0.44 (0.38–0.51)	< 0.0001	4.34 (3.22–5.84)	0.44 (0.38–0.51)	< 0.0001
Hospital size (beds)						
> 500 (reference) ^a	6.82 (5.95–7.81)	1		9.83 (8.42–11.48)	1	
≤ 500	5.60 (4.05–7.76)	0.82 (0.68–0.99)	0.0438	8.60 (6.60–11.20)	0.82 (0.68–0.99)	0.0352
> 500 (reference) ^b	6.82 (5.95–7.81)	1				
200–500	5.56 (3.97–7.79)	0.82 (0.67–1.00)	0.0476			
< 200	5.79 (3.66–9.16)	0.85 (0.61–1.17)	0.3229			
University affiliated						
Yes (reference = 1)	6.40 (5.70–7.19)	1				
No (2 vs 1)	5.77 (4.17–7.97)	0.90 (0.73–1.11)	0.3223			
Teaching hospital						
Yes (reference = 1)	6.20 (5.59–6.87)	1				
No (2 vs 1)	5.90 (3.95–8.81)	0.95 (0.71–1.28)	0.7460			
Type of hospital						
Public (reference = 1)	6.14 (5.56–6.78)	1				
Private vs public (2 vs 1)	7.55 (4.41–12.94)	1.23 (0.79–1.91)	0.3540			

- 19-21か月時点で、VAPの罹患が55%減少。
(9.83 → 4.34回 /1000人工呼吸日)
- 500床未満の病院*でVAPの罹患率が低い。

TABLE 4. Univariate and Adjusted Multivariate Analyses for Ventilator-Associated Pneumonia

	Univariate Analysis			Adjusted Multivariate Analysis		
	Incidence Density (95% CI)	Incidence Density Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Incidence Density (95% CI)	Incidence Density Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Study period						
Baseline (reference)	8.90 (7.87–10.06)	1		9.83 (8.42–11.48)	1	
1–3 mo vs 0	7.77 (6.16–9.80)	0.87 (0.78–0.97)	0.0154	8.60 (6.60–11.20)	0.87 (0.78–0.98)	0.0168
4–6 mo vs 0	7.77 (6.13–9.84)	0.87 (0.78–0.98)	0.0194	8.55 (6.54–11.19)	0.87 (0.78–0.98)	0.0168
7–9 mo vs 0	5.53 (4.34–7.06)	0.62 (0.55–0.70)	< 0.0001	6.08 (4.61–8.01)	0.62 (0.55–0.70)	< 0.0001
10–12 mo vs 0	4.95 (3.88–6.32)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001	5.47 (4.15–7.21)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001
13–15 mo vs 0	6.02 (4.73–7.65)	0.68 (0.60–0.76)	< 0.0001	6.64 (5.05–8.72)	0.68 (0.60–0.76)	< 0.0001
16–18 mo vs 0	4.95 (3.84–6.39)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001	5.46 (4.10–7.28)	0.56 (0.49–0.63)	< 0.0001
19–21 mo vs 0	3.93 (3.01–5.13)	0.44 (0.38–0.51)	< 0.0001	4.34 (3.22–5.84)	0.44 (0.38–0.51)	< 0.0001

Hospital size (beds)						
> 500 (reference) ^a	6.82 (5.95–7.81)	1		9.83 (8.42–11.48)	1	
≤ 500	5.60 (4.05–7.76)	0.82 (0.68–0.99)	0.0438	8.60 (6.60–11.20)	0.82 (0.68–0.99)	0.0352
> 500 (reference) ^b	6.82 (5.95–7.81)	1				
200–500	5.56 (3.97–7.79)	0.82 (0.67–1.00)	0.0476			
< 200	5.79 (3.66–9.16)	0.85 (0.61–1.17)	0.3229			
University affiliated						
Yes (reference = 1)	6.40 (5.70–7.19)	1				
No (2 vs 1)	5.77 (4.17–7.97)	0.90 (0.73–1.11)	0.3223			
Teaching hospital						
Yes (reference = 1)	6.20 (5.59–6.87)	1				
No (2 vs 1)	5.90 (3.95–8.81)	0.95 (0.71–1.28)	0.7460			
Type of hospital						
Public (reference = 1)	6.14 (5.56–6.78)	1				
Private vs public (2 vs 1)	7.55 (4.41–12.94)	1.23 (0.79–1.91)	0.3540			

DISCUSSION

Discussion

- 19-21か月時点で、VAPの罹患が55%減少した。
介入群でVAPの発症が2日遅かった。
→介入期間を通してbundleを実施することで、bundleが定着していき、VAPの発症率が下がっていったと推測される。
- VAP予防bundleのstudyとしては、国家規模であり、最大のstudy。
- 病床数の多い病院でVAPの発症率が多かったのは、患者の基礎疾患や重症度・医療機器使用の利用率・仕事量・研修医数が高いためと推測される。
また、介入群でICU滞在期間が長かったのは、重症感染症や敗血症性ショックやGNR感染が多く、重症なVAPが多かった可能性がある。
- スペイン国内の残りの $\frac{1}{4}$ のICUは、経済的な理由や動機不足により参加しなかった。

Discussion

- bundleのアドヒアランスが、VAPの発症を下げる主要因と考えられた。

- ✓ 予防策を単独で行うより、毎日の確認や毎週振り返りを行いながらbundleで行う方がVAPの発生率が下がる。病院の幹部と共に教育や振り返りを続けることが、VAPの発生率を低く保つにあたって重要。

*J Trauma*2006; 61 ;122-129

- ✓ 医療者の教育にbundleを取り入れることや、プロセスや結果の判定、医療者に対する振り返りや施設の変化が、VAPの発症率を下げる。

Intensive Care Med 2009; 35; 1180-1186

- ✓ bundleのコンプライアンスが保たれればVAPの発生率が下がる。

Arch Surg 2010; 145; 465-470

- 今回のstudyでは、databaseの入力やアドヒアランス確認目的の監査（mail返答のため）により、bundleのアドヒアランスが担保された。

Discussion

【Limitation】

- 多施設研究のため、VAPの診断等に観察者変動やバイアスが生じる。
- bundleの実施状態について、外部監査が行われていない。
- 下記の3つの同時因子が存在する。
 - すでにVAP予防の効果が証明されている方法でbundleを構成した。
 - 参加施設がスペイン庁舎からはじまるピラミッド型組織である。
 - 患者に安全性や方法を説明することがbundleの実施に影響する。

* 誤植？

p185

- The characteristics of the 542 patients who developed VAP during the baseline period were similar to those of the 3,189 patients with VAP
→539? 3,186?
 - Diagnostic sampling methods, associated systemic response, and etiology of VAP episodes are shown in Table 3-e
→ Table 4-e?
 - The median incidence densities of VAP of those ICUs participating in both baseline and all subsequent quarters of exposure to the intervention are shown in Table 4-e
→ Table 3-e?
 - a lower incidence density rate of VAP in large hospitals (> 500 beds) was observed
→ small hospitals (< 500 beds)
- 本論文の信憑性も、Limitationと考える。

CONCLUSIONS

- VAPの発生を50%以上低下させた、国家規模の取り組みである。
- 効果的なbundleに包括的に取り組むことがVAPの発生率を低下させる。

私見

	Patients	Interventions	Outcomes
The 100k lives campaine	アメリカ 61病院	①胃潰瘍予防 ②深部血栓症予防 ③ヘッドアップ ④適切な鎮静管理	<ul style="list-style-type: none"> VAPの発症が59%低下した
Bouadma, Clin Infect Dis 2010; 51(10); 1115-1122	フランス 48時間以上人工 呼吸管理を受けた 患者 835人	30か月 ①手指衛生 ②手袋・ガウン装着 ③ヘッドアップ ④クロルヘキシジンによる 口腔ケア ⑤カフ圧 >20cmH ₂ O ⑥経口胃管 ⑦胃の膨満を避ける ⑧不必要な気管吸引を 避ける	<ul style="list-style-type: none"> VAPの発症が 23 → 13 例 /1000人工呼吸日 (57%低下) 人工呼吸管理期間、入院死亡率は変わらず
Berenholtz SM, Infect Contorol Hosp Epidemiol 2011; 42(4); 305-314	アメリカ 112のICU 550,800人工呼吸日	30か月 ①セミリクルートメント体位 ②ストレス潰瘍予防 ③深部血栓予防 ④適切な鎮静管理 ⑤日々抜管の評価	<ul style="list-style-type: none"> VAPの発症が 6.9 → 2.4例 /1000人工呼吸日 (35%低下)

⇒ bundleの内容や効果としては妥当。かなりのbig data。

Materials and Methods

必須 7項目

強く推奨 3項目

①教育とトレーニング

- onlineで6時間のコースを受ける
- コースの後にテストを受ける

②アルコールによる手指消毒の徹底

③カフ圧のコントロール

④クロルヘキシジンによる口腔内消毒

⑤セミリクルートメント体位、仰臥位でフラットは避ける

⑥人工呼吸離脱のためのプロトコール

- COPDの急性増悪のプロトコール準じる

⑦定期的な呼吸器回路・加湿器・挿管チューブの交換を避ける

①選択的消化管または咽頭除菌

②持続的カフ上吸引

③意識状態が悪ければ、挿管後に2-3

回の抗生剤投与

クロルヘキシジンによる口腔消毒

- クロルヘキシジンは一般的な口腔ケアに比べてVAPの発生率を下げた (RR 0.72, 95% CI 0.55-0.94)。

Labeau SO, Lancet Infect Dis 2011; 11(11); 845-854

- クロルヘキシジンの使用はpracebo群や非除菌群に比し、死亡率を上げた(odds ratio [OR] 1.25, 95% CI 1.05 to 1.50)。

Price R, BMJ 2014; 348; g2149

- 日本では1980年代に膀胱・膣・口腔などの粘膜や創傷部位に使用してアナフィラキシーショックが発現した報告が数十例あり、結膜のう以外の 粘膜の適用が禁忌となった。

ヨシダ製薬HPより (<http://www.yoshida-pham.com/2005/letter44/>)

⇒日本ではクロルヘキシジンの口腔消毒は禁忌。

- 「一般的なうがいや、歯ブラシを使用した口腔内機械的清拭の有効性は不明であるが、定期的な口腔内清拭による清潔保持は重要と考えられる」

ICU感染防止ガイドライン 2013; 52

選択的消化管除菌(SDD)・咽頭除菌(SOD)

- 非吸収性抗菌薬を消化管内もしくは口腔内に投与して、病院感染の主な原因菌(好気性GNR、真菌)を選択的に抑制する予防方法。
- 1984年にオランダで最初の報告が行われた。
(消化管へPL-E100mg + TOB 80mg + AM-B 500mg、口腔内塗布に2%PL-E + 2%AM-B。
感染症発生率が81%から18%。)

Stoutenbeek, Intensive care Med 1984; 10; 185-192

- 2009年のCochrane共同計画によるメタ解析で、SDDは肺炎発生率を有意に低下させた(OR 0.28(95%CI 0.20-0.38))。

Cochrane Database Syst Rev. 2009 CD000222

- オランダからSDD・SODの有効性を支持する報告が多くある一方で、オランダ以外の国から効果がある・ないとする報告が多数混在している。

佐藤, 外科と代謝・栄養 2016; 50(2); 163-167

⇒オランダの耐性菌分離率が低い影響を加味する必要あり、**導入には現場の状況を加味した検討が必要。**

挿管後の予防的抗生剤投与

- 頭部外傷による意識障害の患者に、人工呼吸管理開始24時間以内に第2世代セフェム(1500mg q 12hr)投与を行ったところ、肺炎の発生率が低かった(24% vs 50%, $p=0.007$)

Sirvent JM, Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(5); 1729-1734

⇒ガイドラインやup to dateでも、上記以外の挿管後の予防的抗菌薬投与**推奨の記載は見つけれず、推奨できない。**

まとめ

- bundleのアドヒアランスがVAPの発症を下げる主要因。
- 現場の状況や医療事情を加味して、医療者全体で 取り組めるVAP予防bundleの実施を行なうべき。

当施設でも...

VAP バンドル

ZAQ

目指せ

VAPゼロ!

- ① 手指衛生を確実にする。
- ② 人工呼吸器回路を頻回に交換しない。(院内規定による。)
- ③ 適切な鎮痛・鎮静を図る。特に過鎮静を避ける。
- ④ 口腔内衛生を保持する。
- ⑤ 人工呼吸器中の患者を仰臥位で管理しない。HeadUP30° 保持!

2018 集中治療センター感染対策チーム

追記

「人工呼吸器回路交換をしないことでVAPを予防する根拠は？」

聖マリアンナ医大 吉田英樹先生が調べて下さいました。

(JCメーリングリストより抜粋して記載)

IDSAのVAP予防ガイドライン(2014年)では、「人工呼吸器回路をルーチンで交換してもVAP発症率は低下せず、コストがかかる」という理由で、回路を交換しないことをエビデンスレベル I で推奨しています。呼吸器回路を交換しないことでVAPが減少する訳ではありません。

引用文献は4つでいずれも単施設or2施設のRCTです。

- Am Rev Respir Dis. 1991 Apr;143(4 Pt 1):738-43
- Ann Intern Med. 1995 Aug 1;123(3):168-74.
- Infect Control Hosp Epidemiol. 1996 Jan;17(1):14-9.
- Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Dec;25(12):1077-82.