

平成27年6月20日
茶崖ハートフォーラム

高齢者の末梢動脈疾患に スタチン投与は禁忌か？

中島内科循環器科メンタルクリニック

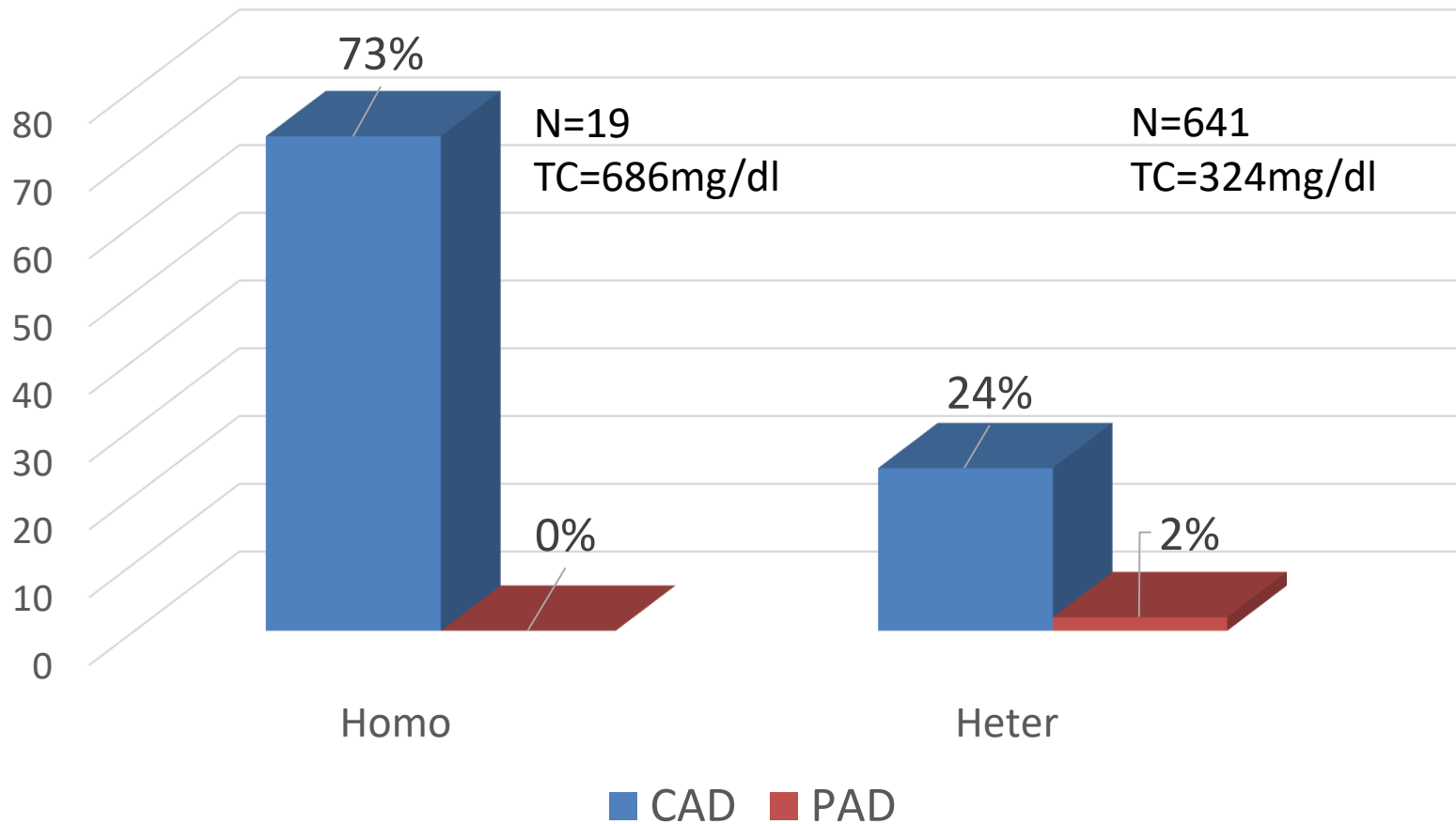
中島 滋夫

心血管イベントの発症



心血管(冠状動脈) = 下肢動脈？

家族性高コレステロール血症における 冠状動脈と末梢動脈疾患



函館地区における70歳以上の 末梢動脈疾患(PAD)の実態調査第4報

- 対象

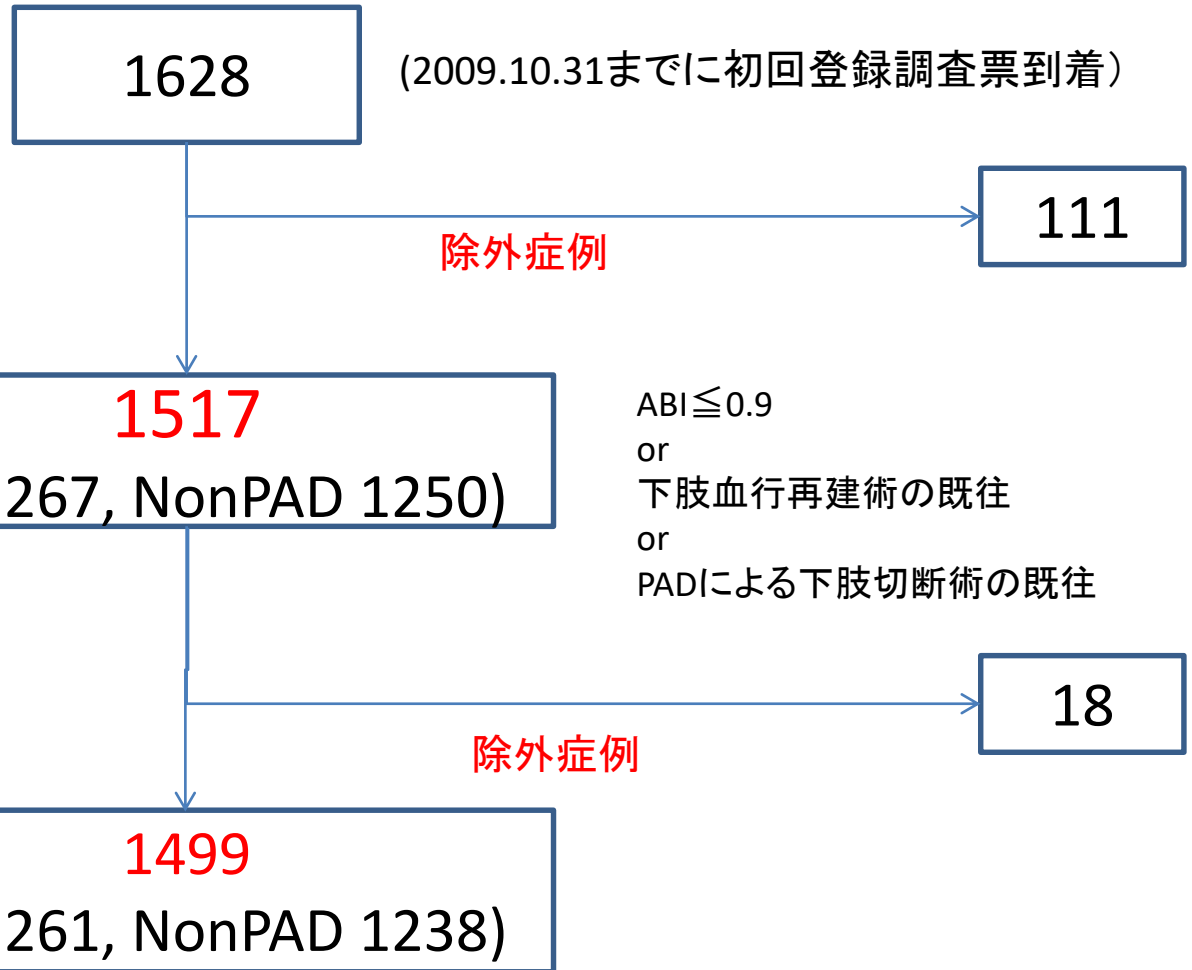
2009年5月1日から6月30日までの間に、循環器懇談会会員医師の外来を受診した70歳以上かつ心房細動のない患者、各々連続100人以上

- PADの診断

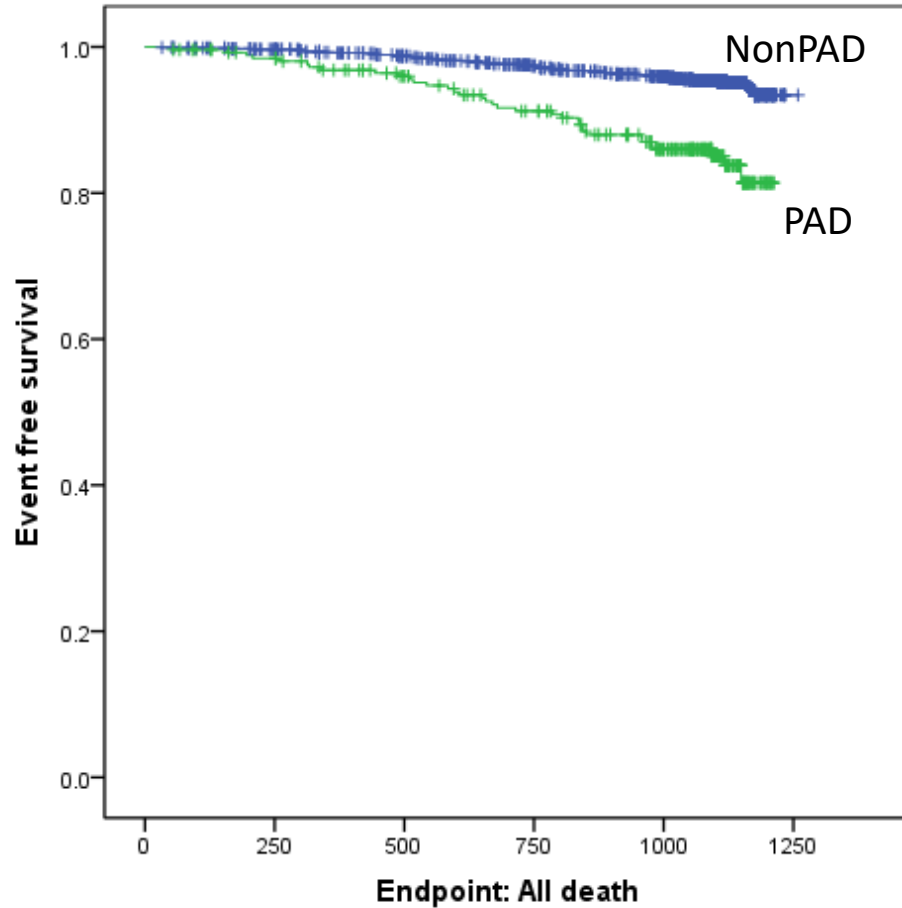
ABI \leq 0.9または下肢血行再建術、切断術の既往のあるもの

登録症例

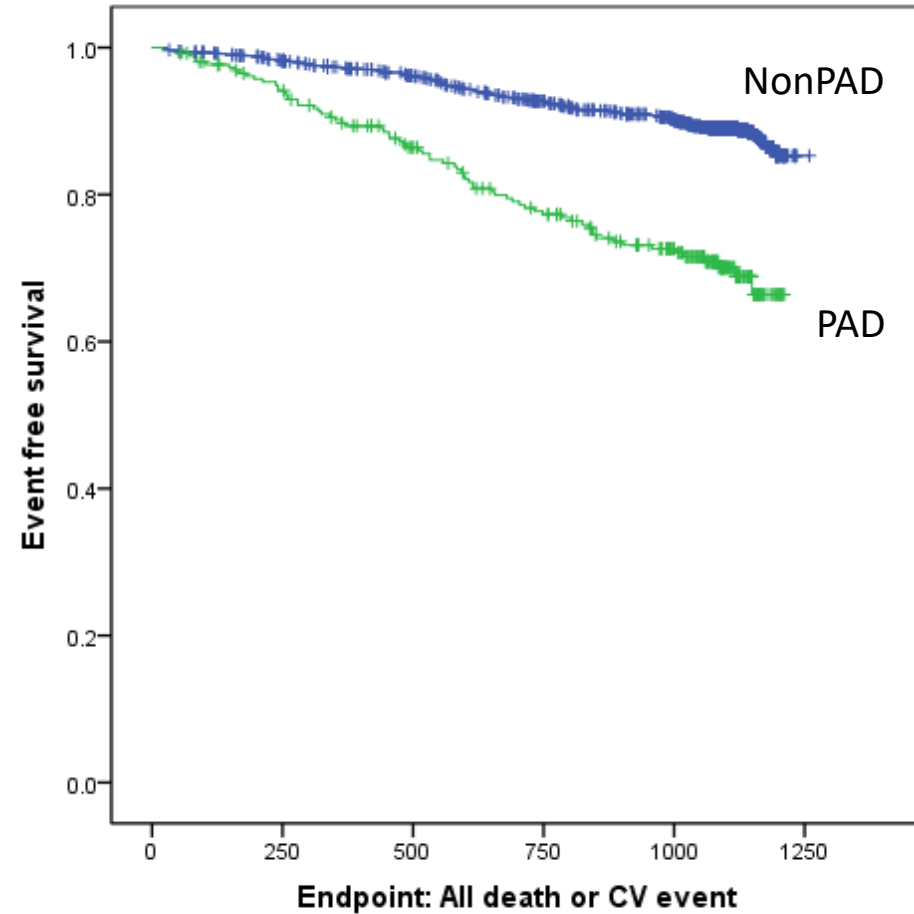
Data登録



Event free survival (PAD vs Non PAD)



	カイ2乗	p
Log Rank (Mantel-Cox)	35.938	.000

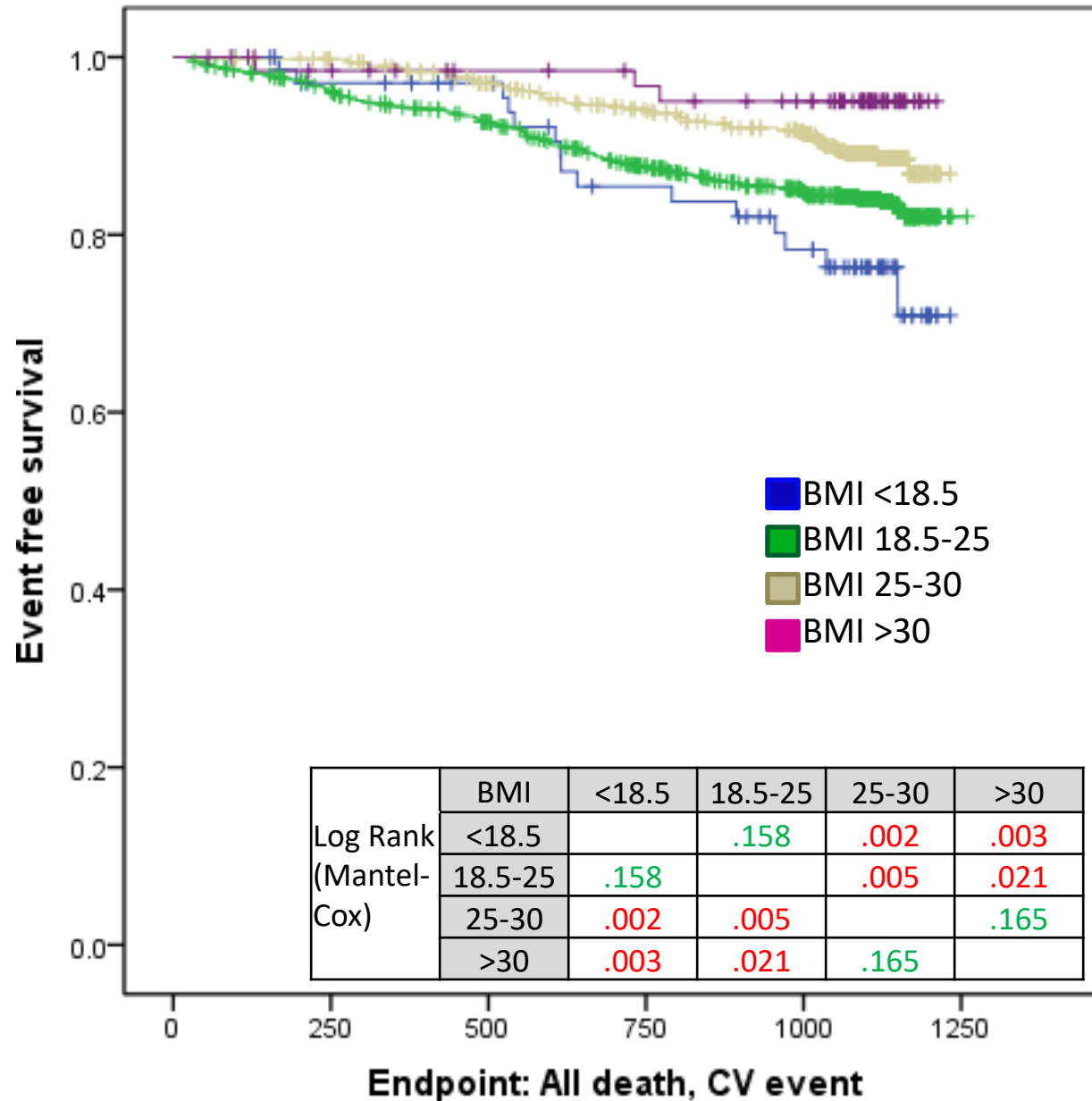


	カイ2乗	p
Log Rank (Mantel-Cox)	63.866	.000

Univariate analysis (Endpoint:All death)

		All Death	Control	HR (95% CI)	p
Patients		90	1409		
PAD		35 (38.9%)	226 (16.0%)	3.392 (2.219-5.187)	<0.001
ABI (per0.1)		0.92+/-0.26	1.05+/-0.16	0.764 (0.698-0.837)	<0.001
Age(per5)		80.5+/-6.0	77.6+/-5.1	1.611 (1.337-1.942)	<0.001
Gender(male)		56 (62.2%)	655 (46.5%)	1.810 (1.182-2.772)	0.006
BMI (per5)		22.4+/-3.3	24.1+/-3.5	0.483 (0.354-0.660)	<0.001
HT		73 (81.1%)	1108 (79.0%)	1.104 (0.651-1.872)	0.713
HL		42 (47.7)	873 (62.2%)	0.544 (0.358-0.827)	0.004
DM		26 (29.2%)	302 (21.5%)	1.465 (0.928-2.313)	0.101
Smoking	Non	49 (55.1%)	1006 (72.2%)	1.659 (1.250-2.201)	<0.001
	Past	28(31.5%)	291 (20.9%)		
	Current	12 (13.5%)	96 (6.9%)		
Hemodialysis		2 (2.2%)	2 (0.1%)	13.505 (3.312-55.064)	<0.001
CAD		35 (39.3%)	429 (30.5%)	1.426 (0.932-2.182)	0.102
CVD		21 (23.3%)	170 (12.1%)	2.146 (1.316-3.498)	0.002
History of CV disease		53 (58.9%)	576 (40.9%)	1.992 (1.309-3.032)	0.001
SCr		1.16+/-0.80	0.89+/-0.42	1.648 (1.384-1.961)	<0.001
GFR		52.1+/-23.7	59.5+/-18.0	0.976 (0.965-0.988)	<0.001

Event free survival, according to BMI



HR 0.508

Death

All death

PAD

35 case (13.4% of PAD 261)

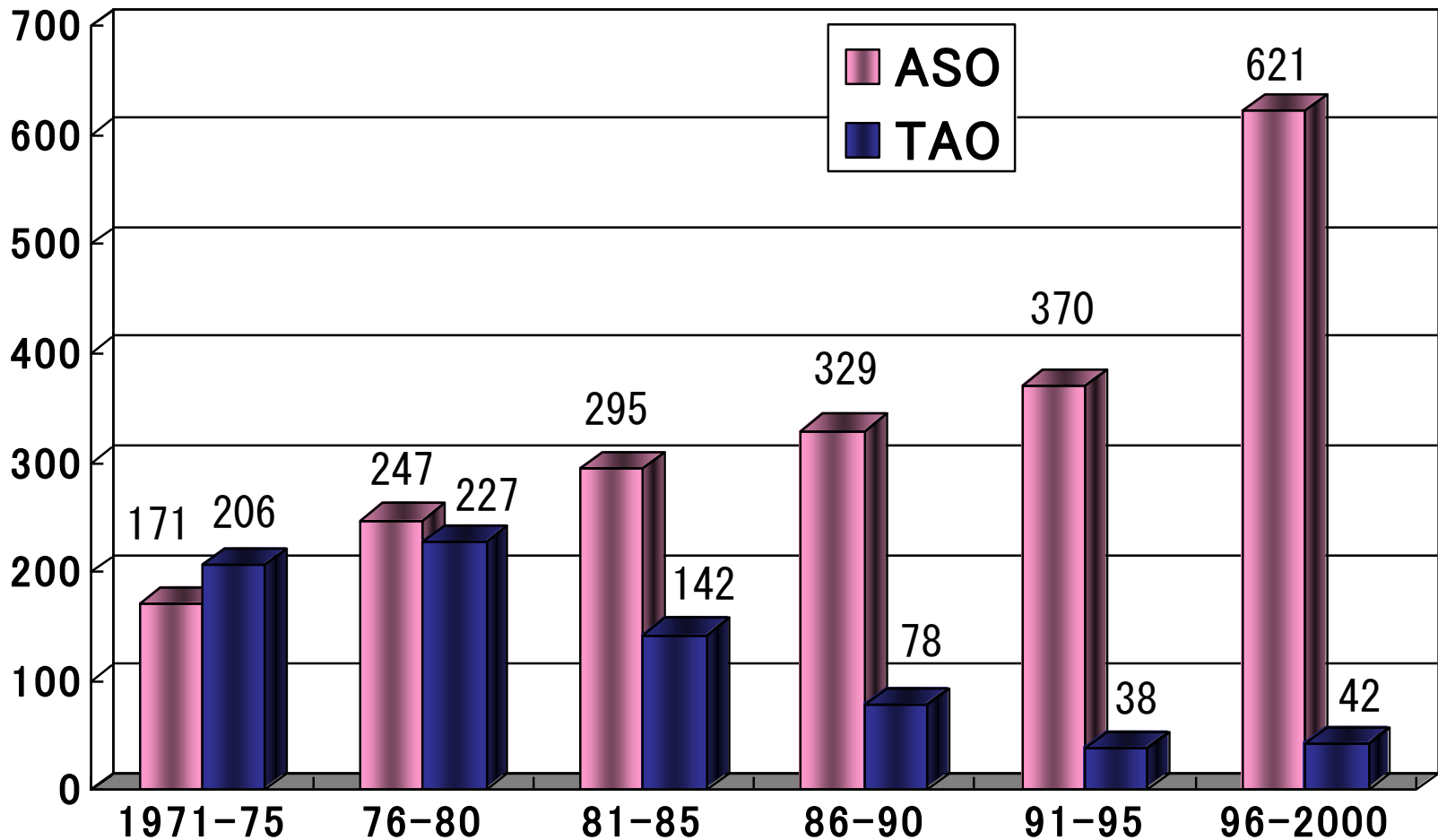
NonPAD

55 case (4.4 % of NonPAD 1238)

		PAD	NonPAD
		14 (5.4%)	21 (1.7%)
Cardiovascular Death	Cardiac	8	14
	Cerebral	5	3
	Vascular	1	4
		17 (6.1%)	32 (2.6%)
Non Cardiovascular Death	Malignancy	10 (3.8%)	16(1.3%) <small>χSquare p=0.004</small>
	Infection	4	6
	Other	3	10
Death Unknown cause		4 (1.5%)	2 (0.2%)
Total		35	55

ASO、TAO外来患者数の推移

東京大学血管外科



バージャー病の原因？

1. 喫煙

2. 感染

3. 遺伝？

4. 自己免疫？

5. 血管内皮細胞の活性化？

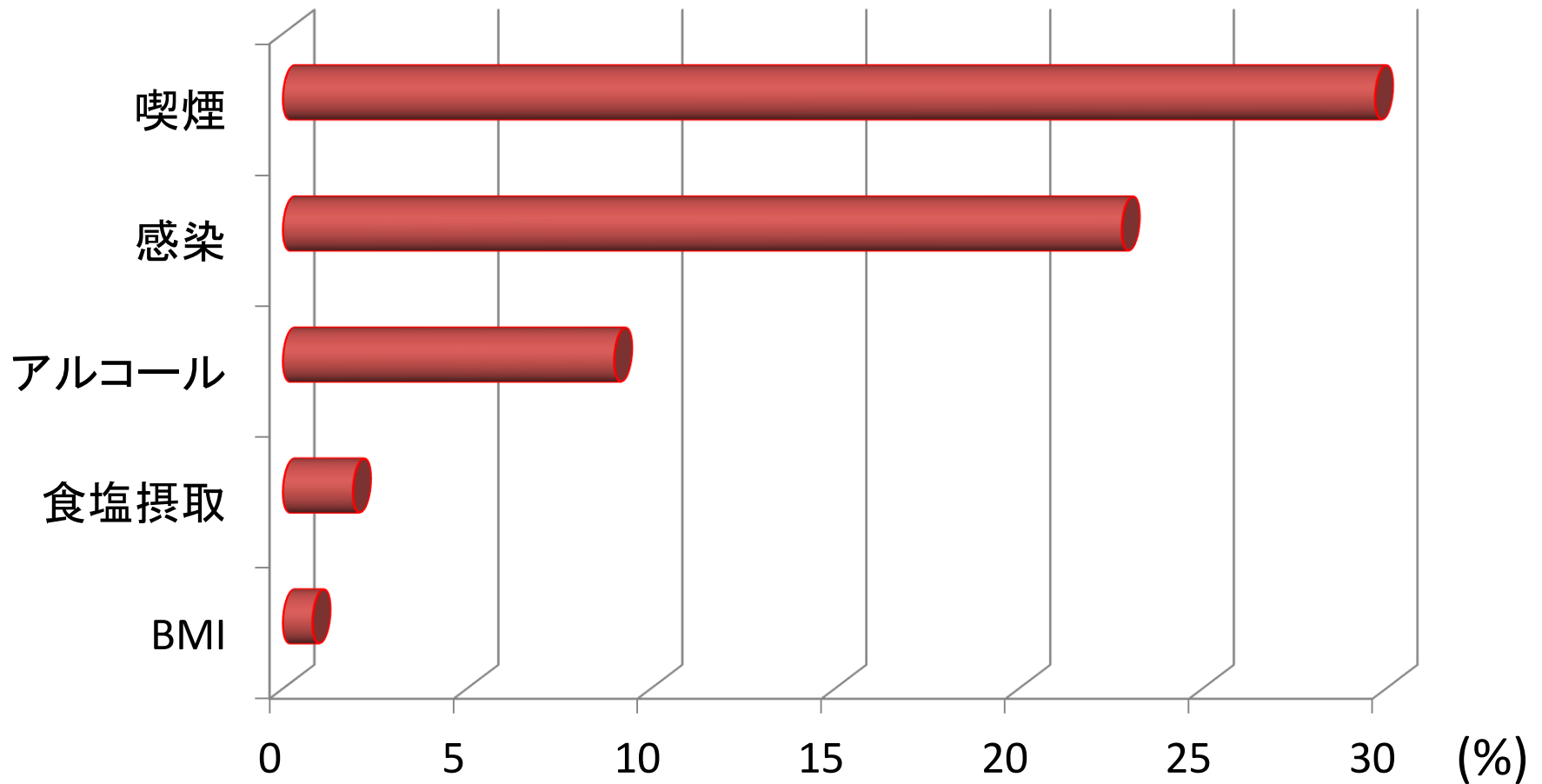
唾液サンプルにおけるロサンゼルスでの P. gingivalis の検出率、保菌リスク

人種	N	検出率%	p	オッズ比
白人	52	32.7		1
黒人	49	60.8	0.0159	2.95
アジア系	48	57.1	0.0004	5.74
ヒスパニック系	50	72.0	0.0001	8.72
加齢(10年)			0.0004	1.2

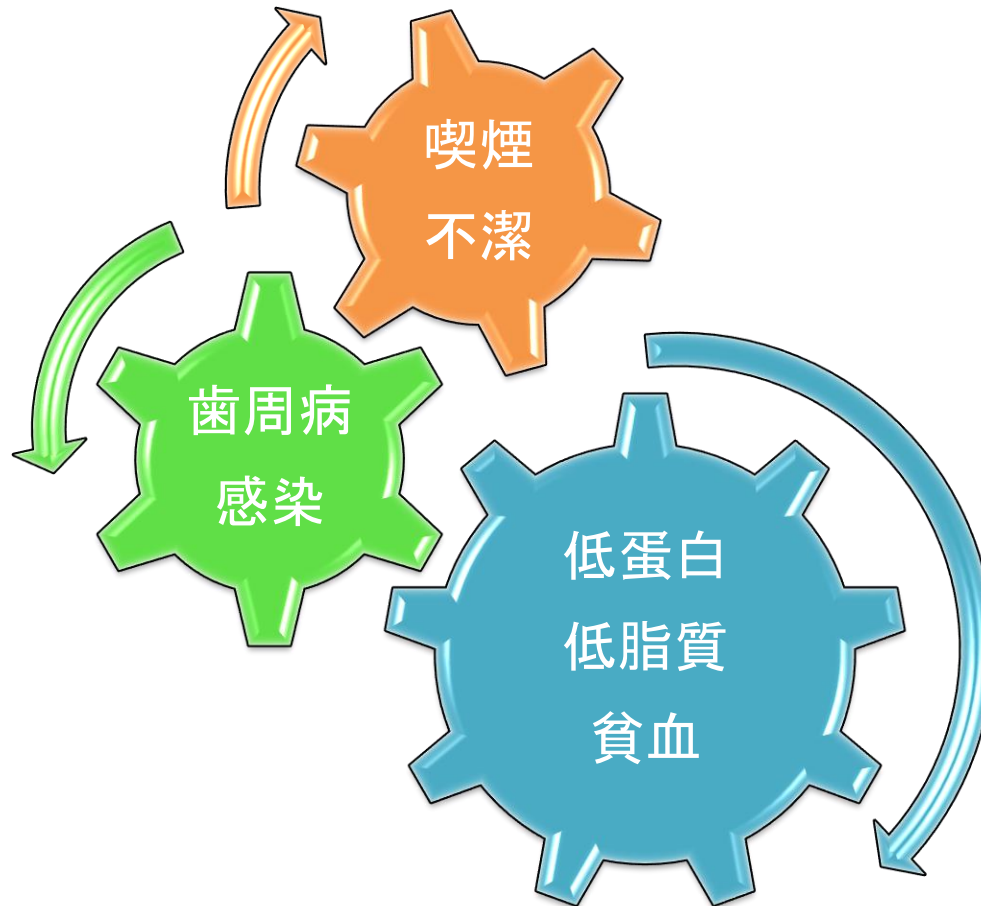
バージャー病患者13例における動脈および口腔 サンプルからの歯周病原細菌DNAの検出率

	動脈(%)	口腔(%)
P. gingivalis	35.7	92.9
T. forsythia	14.3	92.9
T. denticola	85.7	100
C. rectus	42.9	100
P. intermedia	21.4	71.4
P. nigrescens	14.3	71.4

日本人男性における癌のIncidence N=379436



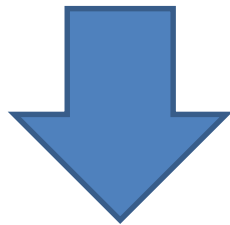
高齢者の末梢動脈疾患の増悪因子



スタチン？

帰無仮説

スタチンは高齢者の
末梢動脈疾患の治療に有効



棄却！

高齢者PADの 治療に関する前向き研究

- 形態 医師主導型前向き研究(非無作為)
- 対象 函館循環器病懇談会参加施設(医師)で2015年5月、1ヶ月間に外来を受診した70歳以上の連続100人以上の患者を登録
- 除外 ABI検査を施行できない患者
- PAD検査 登録日より6ヶ月以内にABIを施行
- 1次エンドポイント 心血管イベント、総死亡
- 2次エンドポイント 大出血、**ガン死**
- 統計解析 **Propensity分析(SPSS ver.18)**
- 観察期間 3年間
- UMINに前向き研究として登録(UMIN000013630)

高齢者PADの 治療に関する前向き研究

- 登録日、年齢、性別、身長、体重、喫煙の有無(既往)、心血管疾患の家族歴記載、自覚症状(間欠性跛行、安静時疼痛の有無)
- 登録時診断(合併症)
 - 高血圧、糖尿病、高LDL血症、高TG血症、低HDL血症、心筋梗塞、有意狭窄のある狭心症、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤、大動脈解離、脳梗塞(心原性脳塞栓症、ラクナ、アテローム血栓症、分類不能)、頭蓋内出血、悪性腫瘍
- 血液検査項目
 - TC、TG、HDL、LDL、BS、HbA1c、Alb、Hb、Cr

Propensity Score

- Rausenbaum & Rubin, Biometrika 1983
- 交絡変数の全情報を1つのスコアに集約
- ロジスティック回帰分析を用いる

$$Z = \ln(p/(1-p)) = \alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \dots + \beta_K\chi_K$$

オッズ比 = $\exp(\beta_K)$

Propensity score

$$= 1 / (1 + \exp(-(\alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \dots + \beta_K\chi_K)))$$

- 同じスコアの患者は交絡因子が同じになる

任意の症例を登録

投薬非投薬群、個々にpropensity score

マッチング
(可能な例のみ使用)



多変量解析
ロジスティック回帰分析
COX比例ハザードモデル

scoreで5分位
(全例使用)

Mantel Haenszel method

投薬群



非投薬群



結語

1. 高齢者の末梢動脈疾患は、高LDL血症や肥満に基づく冠状動脈疾患と異なり、口腔内不潔による歯周病の増悪や下肢不潔による慢性感染に、低栄養（低蛋白、低脂質血症）や貧血、免疫能低下といった要因が加わって引き起こされている可能性がある。
2. 今回の前向き研究の目的は、高齢者の末梢動脈疾患へのスタチン治療の是非を明らかにすることである。