平成26年11月15日 道南医学会
共同研究発表　函館循環器病懇談会

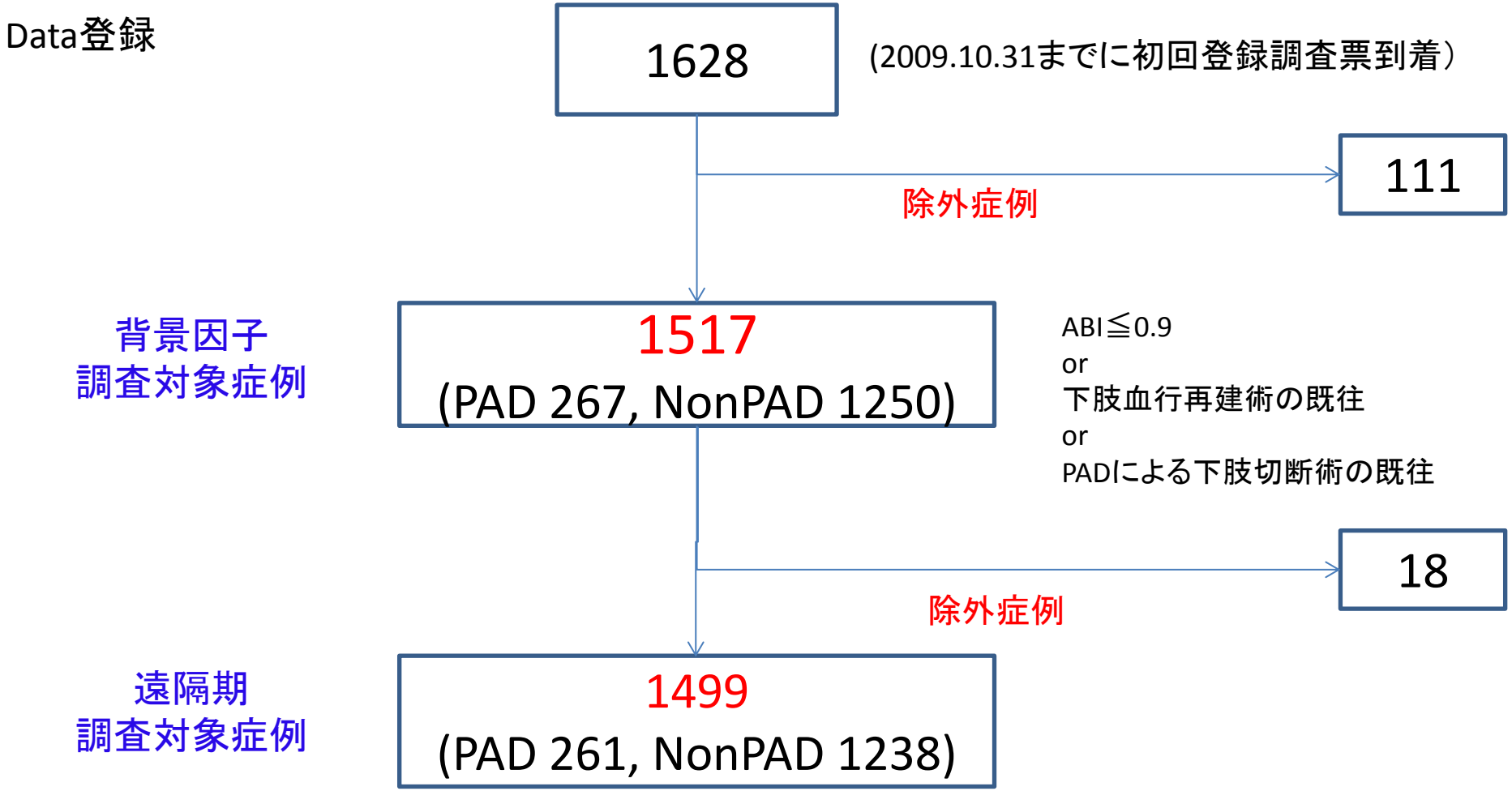
Propensity Score分析を用いた高齢者PADに対する治療の前向き研究について

中島内科循環器科メンタルクリニック
中島　滋夫

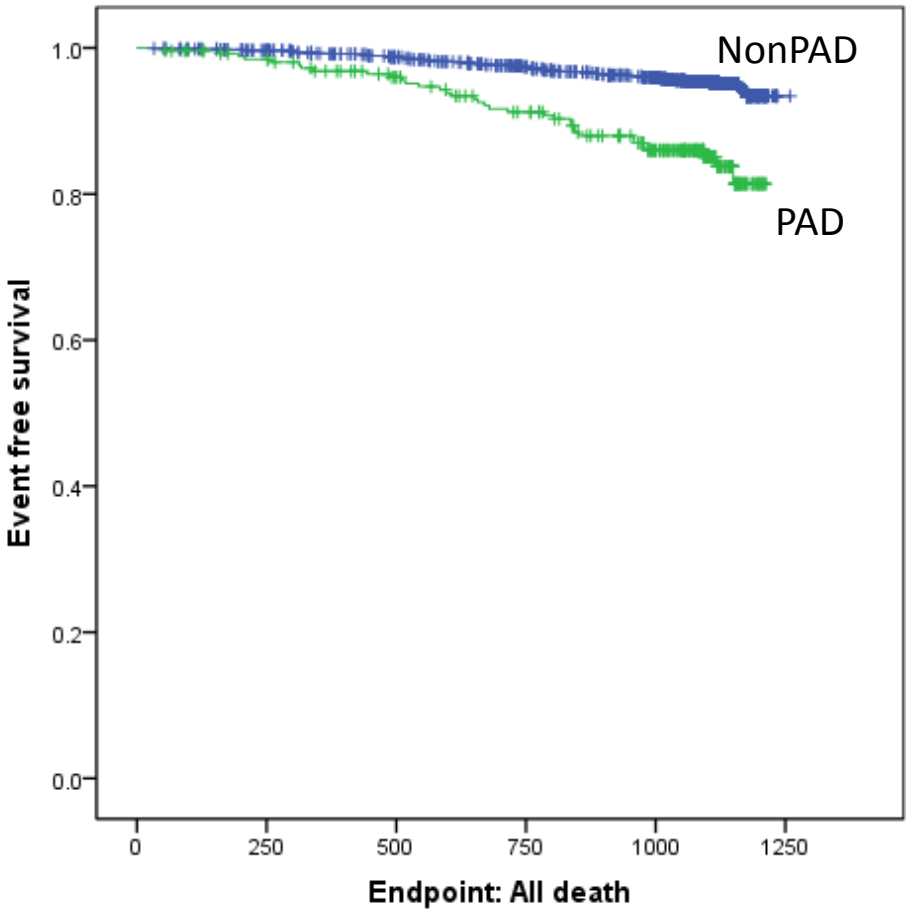
函館地区における70歳以上の末梢動脈疾患（PAD）の実態調査第4報

- 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、連続100人以上
- PADの診断
  ABI≦0.9または下肢血行再建術、切断術の既往のあるもの

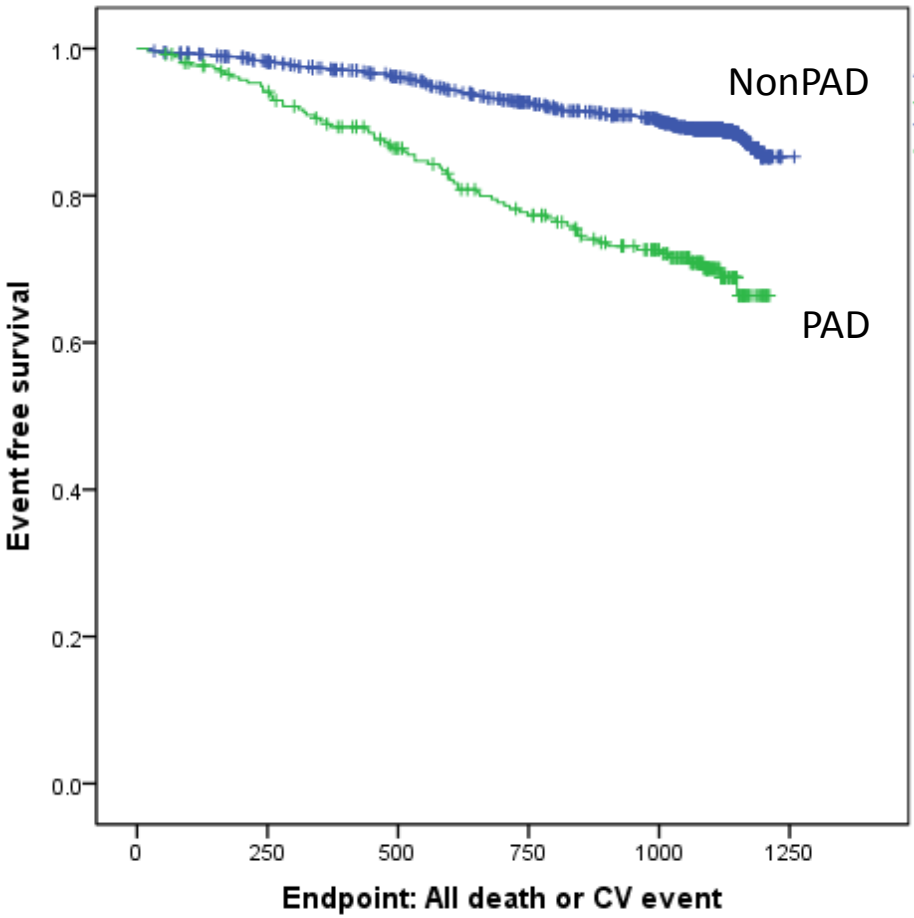
登録症例


Data登録
1628
(2009.10.31までに初回登録調査票到着)
111
除外症例
背景因子
調査対象症例
1517
(PAD 267, NonPAD 1250)
ABI≦0.9
or
下肢血行再建術の既往
or
PADによる下肢切断術の既往
18
除外症例
遠隔期
調査対象症例
1499
(PAD 261, NonPAD 1238)

Event free survival (PAD vs Non PAD)

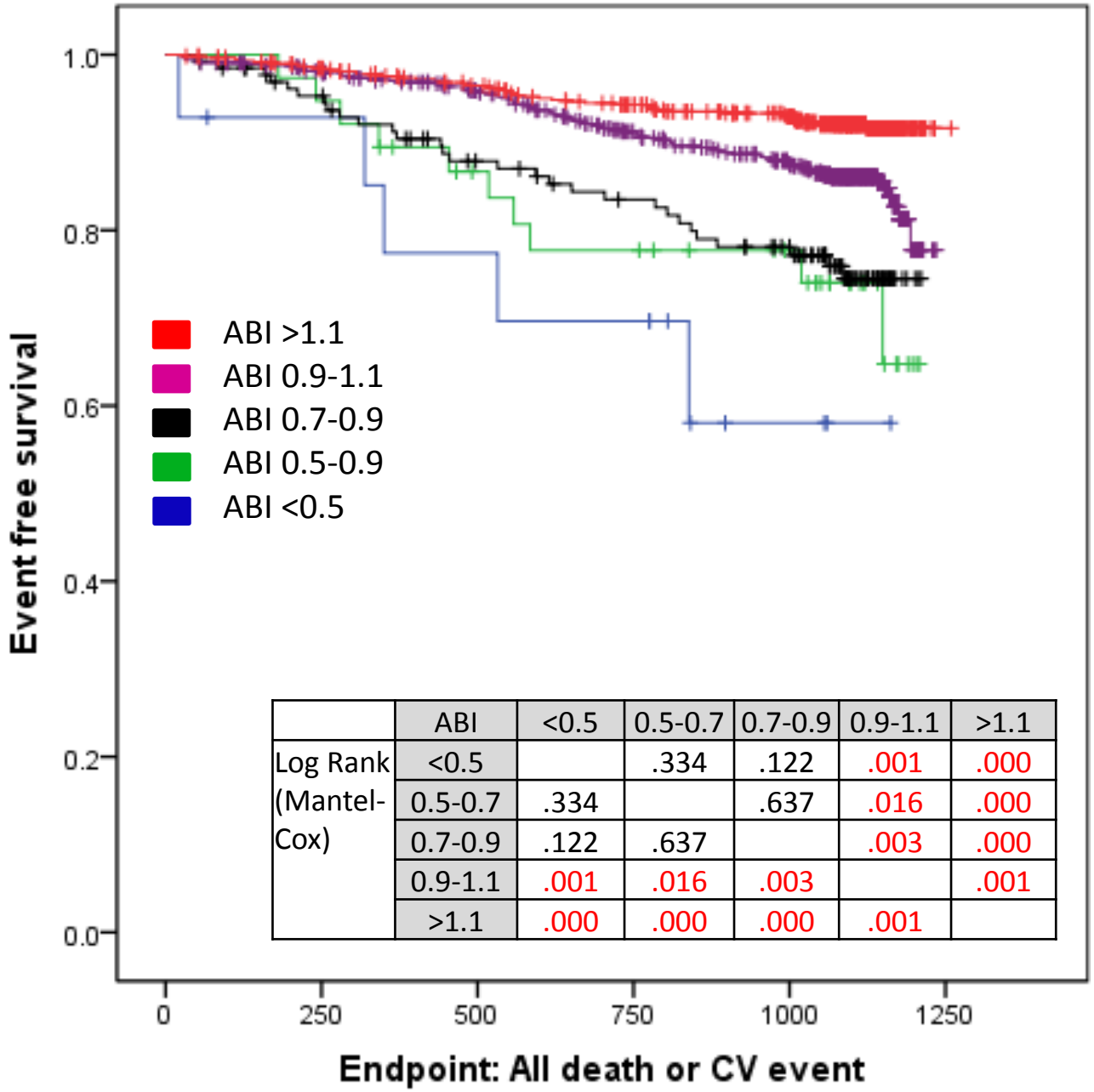


	カイ 2 乗	p
Log Rank (Mantel-Cox)	35.938	.000



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

Event free survival (ABI別）



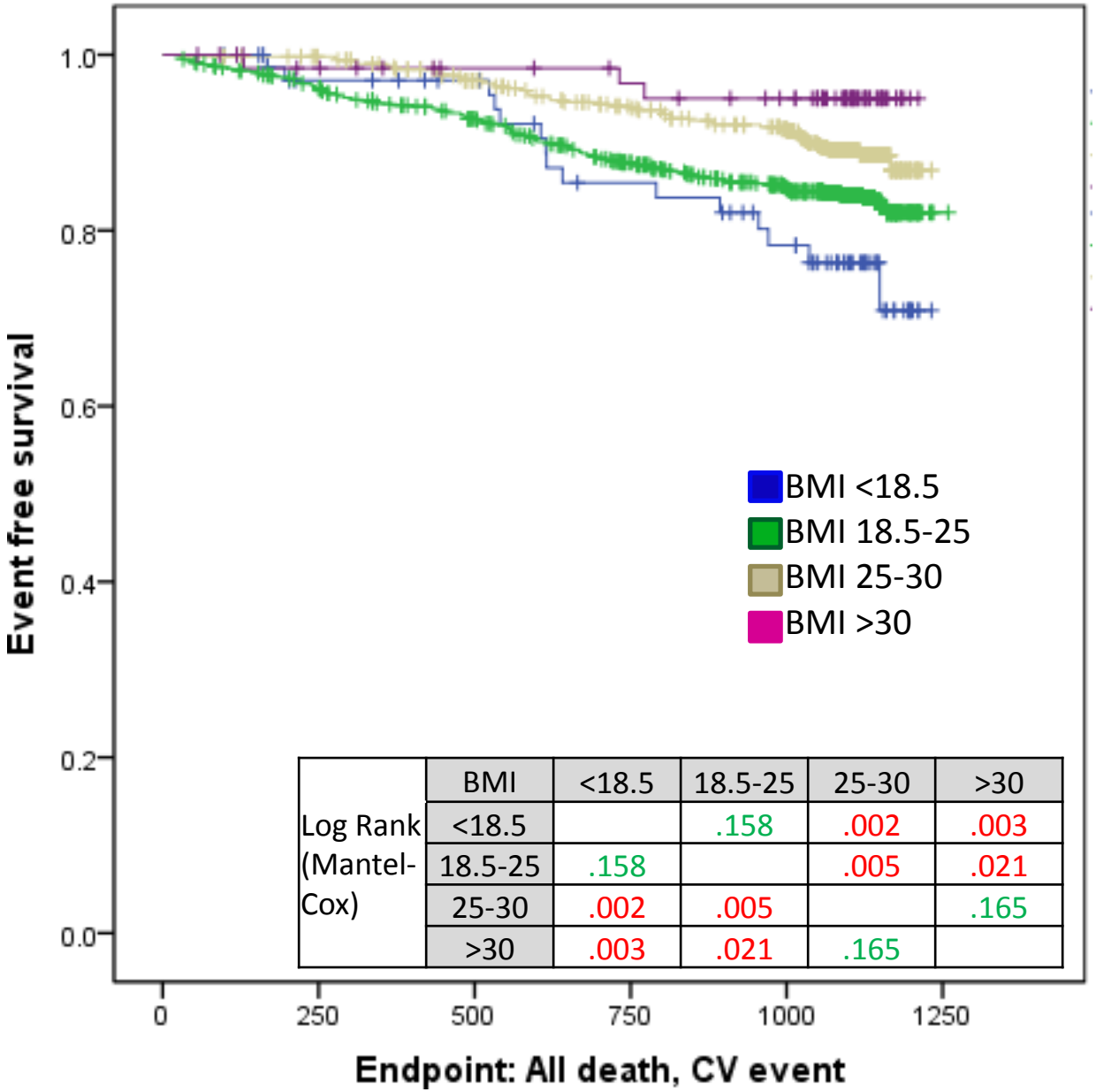
	ABI	<0.5	0.5-0.7	0.7-0.9	0.9-1.1	>1.1
Log Rank (Mantel-Cox)	<0.5		.334	.122	.001	.000
	0.5-0.7	.334		.637	.016	.000
	0.7-0.9	.122	.637		.003	.000
	0.9-1.1	.001	.016	.003		.001
	>1.1	.000	.000	.000	.001	

Entry時、下肢血行再建、切断の既往のある症例は除く

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



	BMI	<18.5	18.5-25	25-30	>30
Log Rank (Mantel-Cox)	<18.5		.158	.002	.003
	18.5-25	.158		.005	.021
	25-30	.002	.005		.165
	>30	.003	.021	.165	

HR 0.508

高齢者PADでの前向き観察研究でわかったこと

1. 70才以上の約6人に1人がPAD(ABI≦0.9)。
2. PAD(ABI≦0.9)のみならずABIが0.9~1.1でもリスクとなりうる。
3. PADでは心血管イベントのみならず総死亡のリスク高い。
4. 肥満より痩せている方がリスクが高い。
5. 脂質が低いほどリスクが高い（かもしれない）。

Frailty Index

- Frailty（虚弱）は高齢期に様々な要因が関与して生じ，多臓器にわたり生理的予備能が低下するためストレス耐性が減弱し、adverse health outcomes（障害発生、入院、死亡など）を起こしやすい病態
- 栄養関連指標としてはBMI、総コレステロール、アルブミン、Hbなどが用いられる。

高齢者PADの
治療に関する前向き研究

- 抗血小板療法の選択

  クロピドグレルvs他の抗血小板剤

  1剤vs2剤以上
- 脂質低下療法は妥当か？

  スタチンは投与しないほうが良い？

帰無仮説

- クロピドグレル投与患者は非投与患者に比べて死亡および心血管イベント発症率が高い。
- 抗血小板剤の併用患者は死亡および心血管イベント発症率が高い。
- スタチンは高齢者のPADの治療にも有効。

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2013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
- 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

高齢者PADの
治療に関する前向き研究

- ABI≦0.9の患者にクロピドグレルもしくはその他の抗血小板剤を主治医の判断で任意に投与

- ABI≦0.9で高LDL血症患者にスタチンを主治医の判断で任意に投与

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

$$Z = \ln(p/(1-p)) = \alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \ldots + \beta_\kappa\chi_\kappa$$

オッズ比$= \exp(\beta_\kappa)$

Propensity score

$$= 1/(1+\exp(-(\alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \ldots + \beta_\kappa\chi_\kappa))$$

- 同じスコアの患者は交絡因子が同じになる

PAD患者の心血管イベントに対する propensity score:PS

- Aさん PS=0.88

  75歳、男、DM(-）、HT(-)、タバコ(+)....
- Bさん PS=0.88

  85歳、女、DM(+)、HT(-)、タバコ(-).....
- Cさん PS=0.55

  70才、女、DM(-)、HT(-)、タバコ(-)....

Aさんに治療薬(+)、Bさんに(-)で比較

Comparative Effectiveness of Revascularization Strategie
N Engl J Med 2012; 366:1467-1476

- 治療の選択バイアスを除く最もよい方法は無作為研究だと考えられているが、登録される患者や施設が限定されていて実際には一般化できない事が多い。
- (Propensity分析を用いた)非無作為の観察研究はより実臨床に近い。

高齢者PADの
治療に関する前向き研究

個々の患者のPropensity Score(PS)を求め、

ABI≦0.9vs＞0.91（もしくはABI＜1.0vs≧1.0）の２群で投薬効果に対する有意差検定を２つの統計解析で行う。

① Matchingにより同じPSの患者で投薬あり、なしを抽出して、Cox比例ハザードモデルにより多変量解析。

② PSで患者群を5分位に分け、投薬あり、なしで有意差があるか検定（Mantel Haenszel method）

任意の症例を登録

投薬非投薬群、個々にpropensity score

マッチング

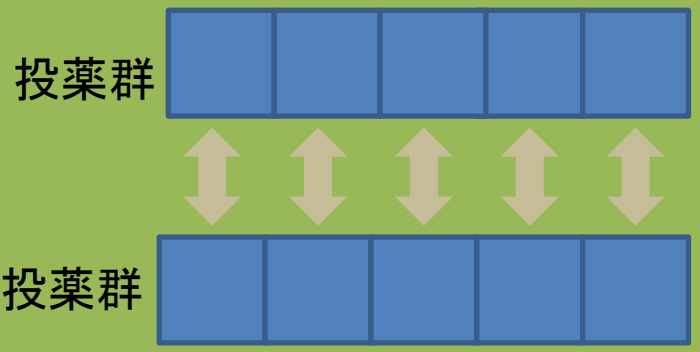
(可能な例のみ使用)

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



結語

- 函館循環器病懇談会の多施設前向き観察研究の概要を報告した。
- 本研究は、すでに本年5月に症例登録を終了した。
- 結果については、来年度以降の本学会で報告予定。