

透析患者の心疾患

——最近の動向——

常喜信彦 田中友里

東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科

key words : 心筋梗塞, 心臓突然死, 致死性不整脈, QT 延長

要 旨

我が国のデータでは、透析患者の心臓死の主因は心不全死であるとされている。この事実は、欧米諸国の心臓死の主因が突然死、ないし致死性不整脈死が主因であることと大きく異なっている。なぜこの違いが生まれるかについては、明確な答えは出ていない。近年、日本の透析患者を登録したいくつかの臨床研究の成果を参考にすると、心不全死とともに突然死も高頻度であることが明らかとなってきた。今一度、透析患者の心疾患について知識を整理する必要があるのかもしれない。

はじめに

American heart association から“慢性腎臓病が心血管疾患のリスク”であるとのステートメントが公表されてから 15 年ほどが経過している。腎機能低下による体内環境の変化は、多くの動脈硬化危険因子の集積状態になる。Go らが、eGFR が低下するとともに、心血管イベントのリスクが指数関数的に上昇すると報告した¹⁾事実は、その多くが冠動脈硬化に由来するイベントが主であるかのごとく考えられていた。

しかし、近年の循環器診療の変化も寄与していると考えられるが、透析開始時の有意冠動脈狭窄病変は減少傾向になりつつある²⁾。この現象は、心筋梗塞後の短期予後の改善³⁾に関連している可能性がある。一方

で長期予後の改善は期待したほど得られておらず³⁾、診療の変化による予後改善効果は、慢性腎臓病患者に対しては限定的なものにとどまると言わざるをえない。改めて末期腎臓病患者の心疾患の本態を再確認する必要がある。

透析患者の心疾患の最近の動向について、特に心筋梗塞と心臓突然死に焦点を当ててサマリーしてみる。

1 透析患者の心筋梗塞

透析患者に対する循環器診療は劇的に進歩した。Renalism⁴⁾といわれた、腎臓病患者に対する積極的介入治療の消極性も透析患者に対しては軽減していると考えられる。一方で米国のレジストリーデータによれば、透析患者の心筋梗塞数は増加している⁵⁾。さらに興味深いことは、心筋梗塞のタイプが大きく変遷してきている点である。

心電図変化から発症病態を分けたとき、すなわち ST 上昇型 (STEMI) の心筋梗塞と非 ST 上昇型 (NSTEMI) の心筋梗塞の二つのタイプに分けて考えたとき、時代の変遷とともに大きな変化が確認できる。米国のレジストリーデータを基に、1993 年から 2008 年までを 4 時代に分けて検証してみると、STEMI が激減し、NSTEMI が激増している⁵⁾。昨今では、透析患者の心筋梗塞の特徴は NSTEMI であり、非特異的な心電図所見⁶⁾をとることが珍しくないと表現されるに至っている。

2 主病名と副病名からみた心筋梗塞の特徴

同様に、米国のレジストリーデータは退院時の病名コードから別の解析を行っている。いわゆる主病名として心筋梗塞であると診断された症例と、主病名は他の疾患とされており、副病名として心筋梗塞と診断された症例の時代別の推移を同様に行っている。

興味深いことに、全心筋梗塞中の主病名心筋梗塞の割合は時代とともに減少しており、逆に副病名の心筋梗塞が増加している⁵⁾。このことは、一見、心筋梗塞は減少しているとも捉えられかねないが、別の見方をすれば、前項の記述と合わせて考えると、副病名のNSTEMIが増加していることを意味している。捉え方によっては、心筋梗塞に診断が困難な症例が増え続けていると言えなくもない。さらにこの傾向を飛躍して解釈すると、入院時には診断できなかった心筋梗塞が、入院後に顕在化し心筋梗塞だったと判明するケースが増えているのかもしれない。

3 症状、心電図所見からみた心筋梗塞の特徴

Herzogらは、心筋梗塞を起こした患者の特徴を、透析患者と非透析患者の間で比較検討している⁶⁾。症状では胸痛や胸部圧迫感ではなく、心不全症状、すなわち呼吸苦や呼吸困難感を訴えることが多いことを示している。ただしこの事実はすでに過去の論文でも確認されており、その論文内では、腎臓病患者の呼吸器症状は心筋梗塞と強く関連するものの、胸痛や胸部圧迫感は心筋梗塞とは関連しないとしている⁷⁾。

一方、心電図所見でも両者には興味深い違いが報告されている。STEMIは透析患者では少なく、NSTEMIが多いこと、そして非特異的心電図所見が半分を占めるとされている⁶⁾。こういった、健常人とは異なる所見が初期診断の遅れとなり、予後悪化につながっている可能性は否定できない。

4 STが上がらない心筋梗塞の背景は？

欧米のガイドライン⁸⁾をひも解いてみると、心筋梗塞は発症病態から、Type 1から5まで五つに分類することが示されている。昨今、この中のType 1と2を比較する研究が相次いで報告されている⁹⁻¹³⁾。

Type 1はいわゆる粥腫の破裂に起因する自然発症の心筋梗塞と定義され、ST上昇型の心筋梗塞をとる

ことも珍しくない。すなわち冠動脈の狭窄や閉塞と深くかかわる心筋梗塞である。

一方、Type 2の心筋梗塞は冠動脈の狭窄とは独立して発症する心筋梗塞で、2次的な要因により起こるものである。心筋酸素需給バランスの破綻によって発症する心筋梗塞と定義されている。重度の高血圧やショック時、徐脈や頻脈性の不整脈時、あるいは呼吸不全や貧血などが合併した時に発症するタイプと定義されている。また左室肥大の潜在により、心筋酸素需要が高まっている背景もType 2発症に良く認められる傾向にある。つまり、心筋酸素需要が高まっている病態に、供給が低下する誘因が加わって発症する2次的な心筋梗塞である。このType 2心筋梗塞は、Type 1に比し非ST上昇型の心筋梗塞をとることが高頻度であることが報告されている。非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多い透析患者と、非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多いType 2の心筋梗塞を結びつけて、透析患者の心筋梗塞はType 2が多いと考えることは飛躍しすぎであろうか。

5 心筋酸素需給バランスの破綻をきたしやすい背景

透析患者の約7~8割に左室肥大が合併することが報告されている¹⁴⁾。心筋重量が多いことは、心筋が多くの酸素を必要としていることを意味しており、左室肥大は、心筋酸素需要が高くなる一つの心背景として重要である。また、生理学の教科書には、心筋酸素需要に関わる因子として、心収縮力、心拍数に加えて最も重要な因子として壁応力が記載されている。壁応力は左心室の内壁にかかる力のことで、左室内腔と左室内圧が大きくなるほど壁応力も高まることがわかっている。

血液透析患者では、血液透析直前の壁応力が高まることは想像にたやすい。体重過増加時に高血圧が加われば内腔、内圧ともに高い状態となる。透析直前に高頻度に心イベントが発症することも、この壁応力が高まっていることも一因と考えられる。つまり、左室肥大に加え、常に壁応力増加を繰り返して心筋酸素需要が亢進している状態にあるのが血液透析患者の特徴である。透析中には除水の影響もあり、血圧低下、ショックを認めることも珍しくない。これらは酸素供給の破綻につながる要因となりうる。さらに、透析患者の死因の重要な因子である肺炎による低酸素血症や貧血

も心筋への酸素供給が不利になる要因となる。すなわち、透析患者の日常は心筋酸素需給バランスの破綻となりうる因子と常に隣り合わせであり、非常に不安定な心筋であると言える。

また、透析中に心筋血流 PET を行った研究では興味深いことが報告されている。冠動脈に有意狭窄病変のない血液透析患者を対象に心筋血流を確認したところ、透析中に約 30% の血流量低下を認めている¹⁵⁾。このような現象も、Type 2 心筋梗塞の一要因として考えてもいいのかもしれない。しかしながら、現在までに透析患者では健常人に比して Type 2 心筋梗塞が高頻度であることを明確に証明した報告はない。

6 Type2 心筋梗塞の特徴

この項では、透析患者からはなれて、Type 2 心筋梗塞の研究報告から一般的に言われているその特徴について触れてみる。

前述のごとく、Type 1 と Type 2 を比較した研究がここ数年散見される。Type 2 の心筋梗塞患者の特徴は、Type 1 に比して高齢であること、胸痛が少なく呼吸苦を訴えること、eGFR や Hb 値が低めであることが報告されている。また、梗塞範囲は Type 2 のほうが小さいこと、うっ血性心不全を合併することが多いこと、さらに、梗塞範囲が小さいにもかかわらず予後が悪いことも報告されている^{13,16)}。Type 1 心筋梗塞がその予防や治療指針が確立しているのに対し、2 次的に発症する Type 2 心筋梗塞はその要因が多岐にわたるため、予防や加療方針が定まらないことも予後の悪い一因かもしれない。また、Type 2 心筋梗塞は高齢者を代表に、多くの基礎疾患が存在する可能性が高いことも予後不良の一因かもしれない。

このような Type 2 の背景を確認してみると、透析患者の心筋梗塞と多くの部分で一致するところが多く、やはり、透析患者には Type 2 心筋梗塞が多いのかもしれない。

7 冠血行再建後の心臓突然死

近年報告された我が国の透析患者を対象とした多施設共同研究¹⁷⁾では、我々が認識している以上に心臓突然死が多いことが示唆されている。この研究では、死亡全体に占める心臓突然死の比率は 16% と報告されており、約 10% と報告されている心不全死よりも高

率であった。今後、我々は、心不全死と心臓突然死を並行して対策する必要があるのかもしれない。

心臓突然死と最も結びつく病態は、健常人では急性冠症候群といった虚血性心疾患であるが、透析患者においても同様に、虚血性心疾患が心臓突然死と強い関連があることが報告されている。しかしながら、透析患者と健常人の虚血性心疾患と心臓突然死の関連の違いは、冠血行再建後の成績に顕著に現れる。通常、健常人においては冠血行再建後 5 年間の累積心臓突然死の発症率は 2~5% と言われている^{18,19)}。一方、透析患者では、冠血行再建後 2 年間の累積発症率が 13% と、著しく高率であることが報告されている²⁰⁾。やや飛躍した見解かもしれないが、冠動脈病変の再建が成功したとしても、透析患者の心筋虚血は完全には解決するわけではなく、したがって、高い心臓突然死発症率が残存しているのかもしれない。

そこで、残りの紙面を利用して、透析患者の心臓突然死について、最近の知見を簡単に概説しておく。

8 血液透析の周期と心臓突然死の関連

心臓突然死の病態を把握しようとするとき、いつ、どのタイミングで高率に起こるのかを知ることは重要な手がかりとなる。心臓死が中 2 日明けの日に多いことは多くの論文が報告している²¹⁻²³⁾。すなわち、月水金のサイクルであれば月曜日に、火木土であれば火曜日に心臓死が高率であることを示唆している。必然的に心臓突然死も多いことは言うまでもない。このことは、もっとも尿毒素が蓄積し体液過剰となる透析直前に心イベントが多いと常識的に考えがちである。

Bleyer らは、血液透析サイクルと突然死のリスクを、1 回の血液透析開始後から 12 時間ごとに区分けをして比較検討している²⁴⁾。中 2 日直前の 12 時間が突然死のリスクが最も高いことは過去の報告通りであるが、興味深いことに透析開始から 12 時間、仮に透析時間 4 時間として、透析後 8 時間までの突然死のリスクが高いことも指摘している。このことは、血液浄化による短時間の電解質や pH の変化、除水による交感神経亢進も致死性不整脈発症に関与している可能性を示唆している。

9 心臓突然死の原因としての致死性不整脈

心臓突然死の原因は、いうまでもなく心室頻拍、心

室細動 (VF) といった心室性の頻脈性不整脈が原因であると常識的に考えている節がある。血液透析患者では、高率に潜在する心疾患に加えて、周期的に体液や血行動態・電解質の変動がおこり、特に中2日直前の体液や尿毒素の過剰な状態や高K血症、あるいはその後の透析による急激除水による交感神経系の興奮、透析後の低K血症や低Ca血症など、致死性不整脈をきたしやすい環境が整っている。

近年、透析患者の心臓突然死の原因を探索する目的で、植え込み型モニター (ループレコーダー) を用いた研究の報告がなされ衆目を集めている²⁵⁾。オーストラリアの血液透析患者 50 例を登録した本研究では、5 例の心臓突然死症例についてループレコーダーの解析を行っているが、ほとんどの症例において死亡直前に心室性頻脈性不整脈は確認されておらず、重篤な徐脈性不整脈や心停止を呈していたとする報告である。少数例報告ではあるが、当たり前と考えていた心室性頻脈性不整脈が心臓突然死直前のモニター記録に認められなかったことは、注目すべき点かもしれない。

透析患者の死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

10 透析前後と致死性不整脈の特徴

前述のごとく、中2日の透析直前と透析直後が心臓突然死発症の高リスク時間帯であることがわかっている。それぞれの時間帯で起こる致死性不整脈に違いはあるのだろうか。

Davis らは興味深い報告²⁷⁾をしている。透析患者の心停止の原因を VF と non-VF に分けて、その発症頻度を透析前・中・後に分けて記載している。この報告によれば、どちらの不整脈もその多くが血液透析中に発症することである。もう一つの特徴は、VF は透析後に偏り、non-VF は透析前に偏っていることである。non-VF が仮に致死性の徐脈性不整脈と仮定したならば、透析前に高頻度に認められる高K血症をその原因として考えたい。実際に臨床現場では透析前に高度の徐脈性不整脈を認め、その患者のK値が異常高値を示していることも珍しくない。また、透析患者の

死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

一方、透析後の VF からは、やはり昨今報告が相次いでいる、透析前後の K や Ca 値のシフトによる 2 次性 QT 延長や交感神経興奮が誘因となり VT (Torsades de Pointes) VF からの心停止を考えたい。

11 血液透析と QT 延長

QT 延長症候群とは、心電図の QT 時間が通常よりも長くなる一連の病態、原因を包括した表現である。QT 時間は心室筋活動電位持続時間に一致するが、その心収縮後の再分極が遅延することによって、Torsades de Pointes に代表される致死性の心室頻拍の発症リスクを高める心臓疾患を意味する。

QT 時間の計測は、QRS 波の開始点から T 波終末点を計測するが、QRS の開始点は比較的わかりやすいが、一方で T 波の終末点の同定は容易ではない。実臨床の現場での T 波の終末点の決定法は、医師や技師による目視によるものと、コンピューターによるデジタル認識法による。

QT 時間に最も影響を及ぼす因子として心拍数がある。したがって、その延長の有無は Bazett の式 ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) により心拍数の平方根で補正した QT_c で判断するのが一般的である。基準値は QT_c (男性) : 350~440 msec, QT_c (女性) : 360~450 msec とされている。なお最近の心電計は自動計測により QT_c が解析されていることが多い。個人的には、この数値をスクリーニング目的で使用してもよいと考えている。

2 次性に QT 延長をきたし致死性不整脈を起こした報告は多岐にわたる。大きく①薬剤性、②電解質異常、③代謝異常、④心疾患、⑤徐脈、⑥中枢神経疾患に分けることができる。また特に高齢の女性に生じやすいことも留意すべきである。この中でも、透析医療に深くかかわる、K と Ca の電解質異常について簡単に触れておく。

透析液の Ca 濃度、K 濃度と透析中の QT 時間を検証した報告がある²⁸⁾。透析液 K 濃度 2 および 3 mmol/L、Ca 濃度 1.25, 1.5, 1.75 mmol/L のそれぞれの組み合わせで血液透析を行った時の QT 時間の変化を検証し

ている。透析液 Ca 濃度が下がるほど、また透析液 K 濃度が下がるほど QT 時間が延長することが示されている。また、K、Ca とともに、4 時間の透析において、そのバランスが負となるほど、QT が延長することも確認されている²⁸⁾。興味深いことに、透析前の患者の Ca 値と透析液の Ca 濃度のギャップが大きいほど、心臓突然死のリスクが高くなることも報告されており²⁹⁾、今後は、心疾患が潜在するような突然死ハイリスク透析患者においては、透析中の QT 延長をも意識した透析液の選択が求められるのかもしれない。

おわりに

透析患者の診療をあえて健常人の考え方と分ける必要があるのかについては、議論の残るところである。ただし、多くの臨床実感や研究成果を紐解いてみると、健常人とは分けて考えたほうがよい面もたくさん見えてくる。特に、今回テーマにあげた心筋梗塞や心臓突然死はその代表かもしれない。今まで当たり前と思っていたアプローチでは解決しない問題が山積していることを肝に銘じなければならない。

文 献

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13) : 1296-1305.
- Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21(6) : 593-604.
- Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ, et al. : Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. *Kidney Int* 2013; 84(2) : 353-358.
- Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ: "Renalism" : inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9) : 2462-2468.
- Shroff GR, Li S, Herzog CA : Trends in Discharge Claims for Acute Myocardial Infarction among Patients on Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5) : 1379-1383.
- Herzog CA, Littrell K, Arko C, et al. : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116(13) : 1465-1472.
- Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, et al. : Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3) : 378-384.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Writing Group on the Joint ESCAAHAWHFTFfitUDoMI, Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. : Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2012; 33(20) : 2551-2567.
- Gupta S, Vaidya SR, Arora S, et al. : Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(4) : 348-358.
- Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As: Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *The American journal of medicine* 2016; 129(4) : 398-406.
- Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. : Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2015; 128(5) : 493-501.
- Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. : Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *The American journal of medicine* 2014; 127(4) : 295-302.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. : Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2013; 126(9) : 789-797.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. : Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(1) : 125-134.
- McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. : Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1) : 19-26.
- Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As : Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart (British Cardiac Society)* 2015; 101(2) : 101-106.
- Moroi M, Tamaki N, Nishimura M, et al. : Association between abnormal myocardial fatty acid metabolism and cardiac-derived death among patients undergoing hemodialysis: results from a cohort study in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(3) : 466-475.
- Holmes DR, Jr., Davis KB, Mock MB, et al. : The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73(6) : 1254-1263.

- 19) Holmes DR, Jr., Kip KE, Kelsey SF, et al. : Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(4) : 881-887.
- 20) Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, et al. : Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8) : 2629-2633.
- 21) Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, et al. : The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 88(3) : 569-575.
- 22) Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(4) : 1553-1559.
- 23) Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. : Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2011; 365(12) : 1099-1107.
- 24) Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(12) : 2268-2273.
- 25) Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. : Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(12) : 1263-1265.
- 26) Henderson RR, Santiago LM, Spring DA, et al. : Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *The New England journal of medicine* 1971; 284(22) : 1252-1253.
- 27) Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, et al. : Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. *Kidney Int* 2008; 73(8) : 933-939.
- 28) Genovesi S, Dossi C, Vigano MR, et al. : Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2008; 10(6) : 771-777.
- 29) Pun PH, Horton JR, Middleton JP: Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5) : 797-803.