Holter 心電図法による慢性腎不全患者の不整脈に関する研究

白石 幸三

東京女子医科大学第4内科

(昭和62年9月14日受付)

key words : hemodialysis, arrhythmia, Holter ECG, pacemaker, exercise testing

〈要旨〉

長期維持血液透析患者100名を含む185名に24時間Holter心電図法を用いて不整脈の検討を行った。透析患者では上室性期外収縮(APC)を87名(87%)に、心室性期外収縮(VPC)を58名(58%)に認めた。そのうち、22名(22%)には100個/日以上、26名(26%)にはLown分類3度以上の不整脈を認めた。さらに糖尿病、心疾患の合併のない64名について不整脈の出現形式ならびに増悪因子を検討した。VPCはAPCより、血液透析の影響をより受けやすい傾向を示し、APC頻発群は非頻発群と比べて有意に年齢が高く、かつ心エコー検査上、左室径の拡大および駆出率の低下を示した。VPC頻発群は非頻発群と比べて有意に左室径の拡大、左室壁の肥大傾向を示した。

徐脈性不整脈としては、徐脈性心房細動が最も多く認められたが、permanent pacemaker 植え込み術の原因疾患としては、透析導入前ではadvanced AV blockが、透析導入後は洞機能不全症候群の症例が多く認められた。

負荷心電図を施行する場合、透析患者では十分な運動負荷を行いがたく、その評価には問題を残すが、明らかな心疾患を合併しておらず透析によりVPCの出現する患者では、運動負荷による虚血性変化は認められない者が多かった。

Cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure

Kozo Shiraishi, M. D.

The 4th Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Twenty-four-hour electrocardiographic monitoring (Holter ECG) and echocardiographic studies were performed in 185 patients including 100 patients on maintenance hemodialysis (HD) and 26 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Electrocardiographic monitoring revealed atrial premature contraction (APC) in 87 HD patients (87 %) and ventricular premature contraction (VPC) in 58 HD patients (58 %). Twenty-two HD patients (22 %) showed more than 100 APC beats/day and potentially hazardous VPC such as Lown's grade 3~5 were observed in 26 HD patients (26 %). VPC tends to be more frequently influenced by hemodialysis per se in comparison with APC. The age, left ventricular dimension and ejection fraction in HD patients with frequent APC were significantly different from those in patients without APC. The left ventricular dimension and left ventricular wall thickness were significantly increased in HD patients with frequent VPC, as compared with those in patients without VPC. Bradycardial atrial fibrillation was the most frequent type of bradycardial rhythm disturbance. Advanced AV block was the major reason for permanent pacemaker (PM) implantation in HD patients before initiation of HD, while sick sinus syndrome was the main reason for PM implantation after initiation of HD. Although it seemed very difficult to place sufficient load on HD patients in exercise testing and some problems still remain with regard to evaluation of the results, exercise testing showed no sign of ischemia in HD patients who developed VPC during HD without apparent heart disease.

緒言・目的

長期透析患者の死亡原因として、昭和62年度日本透析

療学会の報告¹⁾では、第1位に心不全があげられており、その頻度は33.2%である。さらに心筋梗塞6.1%、高K血症あるいは突然死3.3%と心血管系合併症によると思われる死亡が多く認められる。血液透析では循環血

白石 幸三 東京女子医科大学第4内科

〒162 新宿区河田町8-1(03-353-8111)

Table 1 Profile of patients

	Number	Mean age (Y)	Duration (M)	Male/Female
HD	100	49±15	61±49	70/30
CAPD	26	48±11	47±38	17/9
Tx	21	35±9	42±36	13/8
CRF	20	51±13	—	13/7
RD	18	35±12	—	8/10

HD: hemodialysis

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis

Tx: renal transplantation

CRF: chronic renal failure

RD: patients with normal renal function

Table 2 Laboratory data in each group

	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na/K (mEq/l)	Ca/P (mg/dl)	T-cho (mg/dl)	TG (mg/dl)	FFA (mEq/l)	Hct (%)	CTR (%)
HD	73±16	10.7±2.6	139±3/ 5.0±0.7	8.8±1.0/ 5.1±1.5	157±44	163±118	1.7±1.3	25±4	50±7
CAPD	60±9	11.3±2.9	141±3/ 4.2±0.6	9.2±0.6/ 5.0±1.0	195±37	247±176	0.2±0.1	26±7	48±6
Tx	32±15	1.7±0.6	142±3/ 4.6±0.6	9.0±0.7/ 2.5±0.7	201±44	110±48	0.3±0.3	27±4	49±5
CRF	68±25	6.5±3.7	141±3/ 4.8±0.7	8.0±1.0/ 5.1±1.3	195±48	189±111	0.2±0.2	25±6	52±8
RD	16±5	1.0±0.2	143±2/ 4.1±0.4	8.8±0.8/ 3.5±0.5	199±72	154±90	0.4±0.2	38±8	43±4

液量や血液成分等に急激な変化を引き起こすことや、動脈硬化の存在、腎性貧血、高血圧など心血管系への影響が少なからず存在しており²⁾、心血管系死因の中に重症不整脈が直接死因であるものも含まれていると思われる。本論文は、Holter 心電図、長時間心電図ページ記録装置 (Cardio-logger)、心臓超音波装置 (UCG) 等を使用し、透析患者における不整脈の出現頻度、出現形式、増悪因子等について検討を行った。

対象・方法

対象は当科において治療を受けた患者 185 名であり、table 1 のごとく 5 群に分類した。すなわち、長期血液透析患者 (HD 群) 100 名、持続的外来腹膜透析患者 (CAPD 群) 26 名、腎移植患者 (Tx 群) 21 名、透析導入前の慢性腎不全患者 (CRF 群) 20 名、腎機能正常な入院患者 (RD 群) 18 名である。各群の平均年齢、平均透析期間、男女比については table 1 に、主な血液生化学成績については table 2 に示す。RD 群の原疾患については、ネフローゼ症候群 5 名、IgA 腎症 4 名、高血圧 2 名、全身性エリテマトーデス (SLE) 1 名、進行性全身性硬化症 (PSS) 1 名、Behcet 病 1 名、Bartter 症候群 1 名、Crohn 病 1 名、その他 2 名である。RD 群以外の 4 群の原疾患に

ついては慢性腎炎、糖尿病の順で多く見られたが群間での差はない。

1. Holter 心電計 (フクダ・エム・イー QR-1100) を用い、24 時間の心電図記録を行った。HD 群においては透析開始直前に心電計を装着し、24 時間の記録を行った。上室性期外収縮 (APC) を以下のごとく 5 群に分類し比較検討を行った。

A-0: NO APC

A-1: APC<10 beats/day

A-2: 10≤APC<100 beats/day

A-3: 100≤APC<1000 beats/day

A-4: APC≥1000 beats/day, af, AF

心室性期外収縮 (VPC) に関しては、心筋梗塞後の重症度分類として広く使われている Lown 分類を用いて比較検討を行った。

2. 超音波心臓検査法 (UCG) を、透析前の Holter 心電計装着時に行い、心拍量 (CO)、駆出率 (EF) は Pombo 法を用いて算出した。

3. HD 群における不整脈出現形式分類として、透析開始時間より 6 時間毎に 4 つの時間帯に分けてそれぞれの不整脈出現頻度を比較し以下の 3 型に分類した。

Table 3 Arrhythmia of HD patients detected by standard ECG

	Patients
Number	175
Mean age (Y)	46±15
Mean HD duration (M)	73±42
APC	15 (8.6)
VPC	14 (8.0)
af	7 (4.0)
I° AV block	9 (5.1)
II°~III° AV block	1 (0.6)
SSS	2 (1.1)
RBBB	6 (3.4)
LBBB	1 (0.6)
VT	1 (0.6)

() : incidence in %

Table 4 Results of atrial premature contractitn (APC) detected by 24-hour Holter monitoring

	A-0	A-1	A-2	A-3	A-4
HD	13(13)	37(37)	28(28)	11(11)	11(11)
CAPD	1(4)	9(35)	10(38)	5(19)	1(4)
Tx	4(19)	10(48)	7(33)	0	0
CRF	0	6(30)	12(60)	1(5)	1(5)
RD	4(22)	9(50)	3(17)	2(11)	0

() : incidence in %

A-0 : no APC

A-1 : APC<10 beats/day

A-2 : 10≤APC<100 beats/day

A-3 : 100≤APC<1000 beats/day

A-4 : APC≥1000 beats/day, af, AF

Table 5 Results of ventricular premature contraction (VPC) detected by 24-hour Holter monitoring

	G-0	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5
HD	42 (42)	29 (29)	3 (3)	9 (9)	15 (15)	2 (2)
CAPD	13 (50)	8 (31)	0	1 (4)	3 (11)	1 (4)
Tx	12 (57)	7 (33)	0	2 (10)	0	0
CRF	10 (50)	2 (10)	0	7 (35)	1 (5)	0
RD	12 (67)	5 (28)	0	1 (5)	0	0

Lown classification, () : incidence in %

A型：透析開始より6時間の間に不整脈の出現あるいは増悪傾向の認められたもの（ただし透析前の基準としては、Holter 心電図での19～24時間までのものを用いた）。

B型：透析開始より6時間の間に不整脈が認められるが他の時間帯と有意差なく透析の影響は少ないと思われるもの。

C型：透析開始より6時間の間に不整脈は認められ

ず、それ以外の時間帯に認められるもの。

4. APC および VPC の増悪因子を検索するために、透析患者で糖尿病合併群 (DM 群) 21 名、心疾患合併症 (HDP 群) 22 名、糖尿病あるいは心疾患を認めない CAPD 群 [N-DH (CAPD) 群] 19 名、糖尿病あるいは心疾患を認めない HD 群 [N-DH (HD) 群] 64 名の 4 群に分けて比較検討を行った。さらに、VPC に関して N-DH 群で Lown 分類 0 度のもの 31 名 (VPC 非頻発群) と、重症不整脈である Lown 分類 3 度以上のもの 12 名 (VPC 頻発群) の 2 群において比較検討を行った。APC は、A-0～A-4 群の各群について比較検討を行った。

5. 血液透析にて VPC の出現あるいは増悪傾向の認められる 6 名と、VPC の認められない 5 名に対し、treadmill 運動負荷 (Bruce 法) を透析前に行い比較検討した。

6. 徐脈性不整脈の検討としては各群で 24 時間 Holter 心電図にて maximum pause>1.5 秒あるいは drop beat の認められたものにおいて行った。

7. permanent pacemaker (PM) を有する血液透析患者 14 名において、血液透析導入後に PM 植え込み術を受けた 9 名 (I 群) と、血液透析導入前にすでに PM 植え込み術を受けていた 5 名 (II 群) の 2 群において比較検討を行った。

8. 検定について測定値は mean±SD で表し、有意差検定は Student's t test および paired test を用いて行い、危険率 5 % 以下をもって有意とした。

結果

1. 標準 12 誘導心電図による血液透析患者の不整脈の出現頻度

当科にて長期血液透析療法を受けている 175 名 (平均年齢 46±15 歳、平均透析歴 73±42 カ月) は、年齢では 40 歳代に、透析歴では 6～8 年に peak を示している。table 3 は、12 誘導心電図で認められる不整脈の頻度を示す。最も頻度の高いものは APC 8.6 %、VPC 8.0 % 等の頻脈性不整脈であった。徐脈性不整脈としては 2～3 度 AV block 0.6 %、洞機能不全症候群 (SSS) 1.1 % を認めている。

2. 24 時間 Holter 心電図法による各群における不整脈の検討

頻脈性不整脈のうち、APC および VPC について 24 時間 Holter 心電図の成績をそれぞれ table 4, 5 に示す。APC についてみると、HD 群で 87 % に認められ、APC 100 個/日 (A-3) 以上認められるものが 22 % に及んでいる。CAPD 群、CRF 群でも同様の傾向を示している。これに対し、Tx 群では、APC 100 個/日以上呈するものはない。また、RD 群では 22 % で APC を認めていない。

Table 6 APC in CRF patients undergoing HD or CAPD detected by 24-hour Holter monitoring

	Number	Mean age (Y)	HD duration (M)	A-0	A-1	A-2	A-3	A-4
DM	21	52±15	33±38	2 (9.5)	12 (57.1)	2 (9.5)	3 (14.3)	2 (9.5)
HDP	22	53±12	74±48	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (27.3)	5 (22.7)	5 (22.7)
N-DH (CAPD)	19	45±10	52±42	1 (5.3)	7 (36.8)	8 (42.1)	2 (10.5)	1 (5.3)
N-DH (HD)	64	47±15	64±49	10 (15.6)	22 (34.4)	22 (34.4)	6 (9.4)	4 (6.3)

() : incidence in %

DM : diabetic patients undergoing HD or CAPD

HDP : patients with heart disease undergoing HD or CAPD

N-DH (CAPD) : non-diabetic patients without heart disease undergoing CAPD

N-DH (HD) : non-diabetic patients without heart disease undergoing HD

Table 7 VPC in CRF patients undergoing HD or CAPD detected by 24-hour Holter monitoring

	Number	Mean age (Y)	HD duration (M)	G-0	G-1	G-2	G-3	G-4, 5
DM	21	52±15	33±38	8 (38)	8 (38)	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)
HDP	22	53±12	74±48	5 (22.7)	3 (13.6)	0 (0)	1 (4.5)	13 (59)
N-DH (CAPD)	19	45±10	52±42	11 (57.9)	7 (36.8)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)
N-DH (HD)	64	47±15	64±49	31 (48.4)	19 (29.7)	2 (3.1)	6 (9.4)	6 (9.4)

() : incidence in %

Table 8 Appearance pattern of APC and VPC in HD patients

	Number	A	B	C
VPC<5	20	8	1	11
VPC≥5	36	22	14	0
APC<100	64	18	36	10
APC≥100	19	8	11	0

A : arrhythmia during HD and effect of HD

B : arrhythmia during HD and no effect of HD

C : no arrhythmia during HD

VPC についてみると、HD 群で 58% に出現し、このうち Lown 分類 3 度以上のものが 26% に及び、他群に比し高頻度になっている。ただし、CRF 群で Lown 分類 3 度以上のものが 35% を占めているが、心疾患や膠原病の合併によるものと思える。DM 群 21 名、HDP 群 22 名、N-DH (CAPD) 群 19 名、N-DH (HD) 群 64 名の APC、VPC 出現頻度を table 6, 7 に示す。各群での APC 100 個/日 (A-3) 以上の出現頻度は DM 群 23.8%、HDP 群

45.5%、N-DM (CAPD) 群 15.8%、N-DM (HD) 群 15.6% であり、糖尿病の影響より心疾患の有無に左右されており、HD および CAPD 等の透析法の相違には有意差を認めていない。VPC についてみると各群での Lown 分類 3 度 (G-3) 以上の出現頻度は、DM 群 19.0%、HDP 群 63.6%、N-DH (CAPD) 群 5.3%、N-DH (HD) 群 18.8% であり、APC と同様に心疾患の合併が明らかに出現頻度を高くしている。しかし、APC とは異なり透析法による差がみられ、CAPD に比べ HD で明らかに VPC 出現頻度が高い。Figure 1 は HD 群での APC および VPC の出現頻度ならびに 1 日の出現数をまとめたものである。APC のみのもの 36%、VPC のみのもの 7%、両者とも認められるもの 51%、両者とも存在しないもの 6% であった。さらに、不整脈の出現数の分布についてみると、APC では 1~9 個/日が、VPC では 0 個/日が最も多く認められる。

HD 群における APC および VPC の出現形式を A、B、C の 3 つの型に分類したものが table 8 である。APC において、100 個/日以上出現しているものは、すべて透

析開始より6時間の間にAPCを認めており、HDの影響が少ないと思われるB型が多い。VPCでは、5個/日以上出現しているものでは、すべて透析開始より6時間の間にVPCが出現し、HDの影響のみられるA型が多く認められる。

3. 期外収縮の出現に影響する因子の検討

HD群におけるAPCをA-0～A-4の5段階および糖尿病や心疾患の有無により分類してみると、APCの出現頻度は年齢とともに増加しているが、透析歴は逆にAPCの出現頻度が増すにつれ短くなる傾向を示した。さらに、糖尿病や心疾患を合併していない患者で、APC非頻発群(A-0 & A-1)とAPC頻発群(A-3 & A-4)との2群に分けて、血液生化学成績やUCG所見等を比較したものをtable 9に示す。左室拡張期径(LVDd)と駆出率(EF)において有意差が認められた。

次に、HD群の中で糖尿病や心疾患の合併がなく、HD

Table 9 Comparison of A-0 & A-1 and A-3 & A-4 in HD patients

	A-0 & A-1	A-3 & A-4	P
BP (mmHg)	142±30/76±16	143±32/78±18	NS
CTR (%)	49±7	52±8	NS
LA (mm)	31±6	34±5	NS
IVS (mm)	10.5±1.4	10.2±1.5	NS
LVPWT (mm)	10.4±1.4	10.6±1.5	NS
LVDd (mm)	52.1±6.1	60.0±7.9	<0.02
CO (l/min)	6.2±2.4	5.4±1.8	NS
EF (%)	64.0±8.0	40.0±14.9	<0.001
Hct (%)	25±4	26±6	NS

により明らかにVPCが出現あるいは増悪する12名(不整脈群)とVPCの認められない31名(非不整脈群)との2群に分けて血液生化学成績やUCG所見等を比較したものをtable 10に示す。APCの場合と異なり、心室中隔厚(IVS)、左室後壁厚(LVPWT)、左室径(LVDd, LVDs), hematocrit (Hct)において有意差がみられた。

4. HD群におけるtreadmill運動負荷テストの検討

Holter心電図によるVPC頻発群(A群：N=6)とVPCの出現しない群(B群：N=5)でtreadmill運動負荷テスト(Bruce法)を施行した結果をtable 11に示す。End pointとして、THR(target heart rate)に達したものは1例のみであった。A群では6名中4名に

Figure 1 Frequency of APC and VPC in HD patients detected by 24-hour Holter monitoring (n=100)

Table 10 Comparison of arrhythmic group and non-arrhythmic group in HD patients without DM and heart disease

	Arrhythmic-G	Non-Arrhythmic-G	P
Number	12	31	NS
Age (Y)	55±12	47±15	NS
Duration (Mon)	68±46	64±47	NS
M/F	10/2	18/13	NS
CTR (%)	51±9	47±5	NS
IVS (mm)	11.5±0.8	10.0±1.4	<0.05
LVPWT (mm)	11.3±1.2	9.7±1.5	<0.05
LVDd (mm)	57±4.8	49.8±5.0	<0.01
LVDs (mm)	41.5±8.6	34.9±3.9	<0.05
CO (l/min)	7.3±1.7	5.5±2.4	NS
EF (%)	65.1±12.4	64.9±6.8	NS
Hct (%)	27.3±3.3	23.9±3.7	<0.02
pre-K (mEq/l)	5.0±0.7	5.1±0.8	NS
post-K (mEq/l)	3.6±0.6	3.5±0.4	NS
pre-Ca (mg/dl)	8.6±0.5	8.7±0.9	NS
post-Ca (mg/dl)	11.3±0.8	11.3±0.8	NS

Table 11 Results of treadmill exercise ECG in HD patients

	Name	Age (Y)	Duration (M)	Hct (%)	Holter		Treadmill test (Bruce)					
					VPC	Max. HR	End point	Exercise duration	Max. HR (% MHR)	Arrhythmia	ST-Tchange	BP Pre→Max.
A g r o u p		59	20	23	G-3 (31)	94	leg fatigue	5'48"	107 (59)	VPC (1)	±	154 → 236
		41	46	32	G-4 b (727)	143	general fatigue	10'57"	142 (86)	VPC (5)	—	104 → 174
		39	17	26	G-1 (101)	108	leg fatigue	8'33"	119 (63)	VPC (2)	±	146 → 186
		40	47	26	G-4 a (7,105)	115	general fatigue	7'40"	117 (62)	VPC (4)	±	206 → 262
		43	113	26	G-1 (84)	127	leg fatigue	9'15"	135 (72)	(—)	±	144 → 190
		52	84	28	G-3 (9)	116	leg fatigue	9'30"	125 (69)	(—)	±	136 → 226
B g r o u p		38	27	20	G-0	101	leg fatigue	3'54"	101 (53)	(—)	±	160 → 174
		38	27	32	G-0	129	leg fatigue	11'28"	149 (78)	(—)	—	124 → 180
		44	86	30	G-0	131	THR	12'	158(100)	(—)	—	120 → 160
		40	106	22	G-0	103	leg fatigue	8'37"	132 (70)	(—)	±	160 → 212
		32	79	24	G-0	141	dyspnea	9'15"	144 (88)	(—)	+	180 → 180

THR : target heart rate

Table 12 Classification of HD patients with max. pause >1.5 sec or drop beat detected by 24-hour Holter monitoring

		N	Max. pause >1.5 or drop beat	Af	SSS	SA block	AV block	Sinus brady.	Other
H D	G-0	42	7	3	1	1		1	1
	G-1, 2	32	5	2		1		1	1
	G≥3	26	10	3	1	2	2		2
	CAPD	26	4	1		1	1		
	Tx	21	1					1	
	CRF	20	3	1				1	1
	RD	18	7				1	3	3

G : Grade in Lown classification

VPCが出現したが、頻発例はなく、B群ではVPCのみられたものはなかった。ST-T変化としてはB群の1名が虚血性変化を示したのみであった。また血圧は運動負荷により上昇傾向を認めた。

5. 徐脈性不整脈の検討

24時間 Holter 心電図により、maximum pause>1.5秒あるいはdrop beatが出現した症例にて、各群での出現頻度、出現機序を検討したものをtable 12に示す。出現機序は心房細動(af)、SSS、SA block、2～3度AV block、洞徐脈(sinus bradycardia)、その他(other)に分類した。その結果、透析患者ではafに伴う徐脈が最も

多くみられた。しかし、脳虚血症状などの自覚症状の認められたものはなかった。この心房細動を呈した10名中4名は透析とは関係なく慢性的なものであり、6名は発作性であり、5名は透析により誘発され、うち3名は糖尿病を合併していた。digitalis剤を服用していたものは慢性心房細動の4名中3名のみであり失神既往例はなかった。透析により発作性に心房細動を生じた場合、透析後4～17時間後にsinus rhythmに改善していた。SSS 2名のうち1名が徐脈頻脈症候群(BTS)であり、2名とも夜間に徐脈性不整脈の出現をみている。また、Adams-Stokes等の自覚症状を訴えた例は1例もな

Table 13 HD patients with permanent cardiac pacing

	Case (age)	PM implant HD start (M)	diagnosis	SN	AV _N -HP	PM type
I	(40)	36	SSS			VVI
	(59)	6	SSS, OMI	max SRT 4~5"		DDD
	(58)	12	SSS, Af	max SRT 1,200 msec % SRT 171%	AH 150 HV 70	DDD
	(65)	132	SSS, CRBBB	max SRT 4,050 msec	AH 120 HV 90	VVI
	(57)	147	SSS, CRBBB	max SRT 4,930 msec	I° AV block I° HV block	DDD
	(61)	84	SSS, CRBBB	max SRT 6,340 msec	AH 75 HV 55	VVI
	(59)	5	SSS, DM, CRBBB			VVI
	(75)	132	SSS	max SRT 2,200 msec % SRT 268%	AH 70 HV 40 ERP <290	AAI
	(69)	102	CRBBB+LAD I° AV block			VVI
II	(80)	-60	III° AV block, OMI			VVI
	(64)	-69	III° AV block, DCM			VVI
	(51)	-42	III° AV block			VVI
	(69)	-36	II° AV block			VVI
	(76)	-30	SSS, OMI			DDD

SN : sinus node

AV_N : Atrioventricular node

HP : His-Purkinje

SRT : sinus node recovery time

ERP : effective refractory period

VVI : ventricular pacing

DDD : A-V universal pacing

Table 14 Frequency of arrhythmias in healthy subjects

	Subject	Number	Age (Y)	Record method	APC (%)	VPC (%)	Lown G _{≥3} (%)
大川ら ³⁾	Old subject	1416		12 lead ECG	8.3	3.5	
Chiang BN, et al ⁴⁾	Normal subjects	5129		12 lead ECG	1.5	3.6	
Katz & Pick ⁵⁾	All patients	50,000		12 lead ECG	5.6	7.5	
Hinkle LE, et al ⁶⁾	Normal subjects	301		6 hour Holter ECG	76	62	
Brodsky M, et al ⁷⁾	Medical student	50	23~27	24 hour Holter ECG	56	50	
洞庭ら ⁸⁾	Healthy young subjects	102	男 56 名 (21.7, 18~36) 女 46 名 (20.5, 18~22)	24 hour Holter ECG	63	21	0
Sobotka PA, et al ⁹⁾	Young women	50	22~28	24 hour Holter ECG	64	54	
Scott O, et al ¹⁰⁾	Healthy boy	131	10~13	24 hour Holter ECG	13	26	0.8
Southall DP, et al ¹¹⁾	Healthy children	104	9.4 (7~11)	24 hour Holter ECG	21	22	
渡辺ら ¹²⁾	Healthy subject	93	47.7 (14~83)	24 hour Holter ECG	69	38	8.6
	Hypertensive patient	152	57.7 (19~56)	24 hour Holter ECG	94	78	35
Fleg JL, et al ²⁸⁾	Healthy elderly population	98	60~85	24 hour Holter ECG	88	80	50

かった。A-V block のみられた 3 名中完全型, Mobitz 型, Wenckebach 型がそれぞれ 1 名ずつであり透析との関連は認められなかった。各群での maximum pause の平均は, af 群 (N=10) 1.8±0.4 秒, SSS 群 (N=2) 2.6±1.8 秒, SA block 群 (N=5) 1.5±0.5 秒, AV block 群 (N=4) 2.0±0.3 秒, sinus bradycardia 群

(N=7) 1.7±0.1 秒であった。

6. permanent pacemaker 植え込み術を受けた透析患者の検討

透析導入後に PM 植え込み術を受けた 9 名 (I 群) と透析導入前に PM 植え込み術を受けた 5 名 (II 群) とを比較したものが table 13 である。I 群では透析導入後

Table 15 Frequency and risk factor of arrhythmias in HD patients

	Number	Age (Y)	Sex (M/F)	Duration (M)	Record time (hr)	VPC (%)	Lown G $\geq$ 3 (%)	Risk factor
G. Morrison, et al ¹³⁾	23	47 $\pm$ 5	11/12	30	24		39	Digoxin, K LV hypertrophy
A. Blumberg, et al ¹⁴⁾	17	54 $\pm$ 2		28	26	76	18	Preexisting heart disease Digitalization
G. Ramirez, et al ¹⁵⁾	30	53.4	30/0				33	Alkalization PTH, C-peptide
H. Weber, et al ¹⁶⁾	15	42	8/7	27	96	33	0	(-)
M. Kyriakidis, et al ¹⁷⁾	25	40.8	13/12	32.6	48	24		(-)
A. Niwa, et al ¹⁸⁾	321	42.3	215/106		24	45.7	27.2	Age, HD duration
M. Hatori, et al ²⁰⁾	21	47 $\pm$ 12	10/11	48 $\pm$ 18	24	33	19	LVD $\uparrow$ EF $\downarrow$
C. Qvereda, et al ²¹⁾	35						28	Preexisting heart disease Cardiopathy

73 $\pm$ 59 カ月に PM 植え込み術を受け、II 群では透析導入前 50 $\pm$ 18 カ月に PM 植え込み術を受けている。PM の適応として、I 群では 9 名中 8 名が SSS であるのに対し、II 群では 5 名中 4 名が advanced AV block であった。

考察

標準 12 誘導心電図により血液透析患者と健常人との不整脈について検討したが、table 14 の一部に健常人での標準 12 誘導心電図の各研究者による報告をまとめた。大川ら⁹⁾による老人ホーム在住者 1,416 名における不整脈の頻度と著者の成績との比較では、APC は両者の間に有意差は無いが VPC は透析患者で多く認められる。Chiang B. N. ら⁹⁾による健康人 5,129 名における APC および VPC の発生頻度は、それぞれ 1.5%、3.6% であり、透析患者での発生頻度が高くなっている。さらに、Katz ら⁹⁾による一般患者 50,000 名における不整脈の頻度と比較すると、APC、1 度 AV block、SSS の発生は透析患者で高く、Af、2 $\sim$ 3 度 AV block は一般患者群で高くなっている。Fleg ら²⁸⁾によると、健康な 98 名の老人(60 $\sim$ 85 歳)では、APC 11%、VPC 7%、1 度 AV block 6% の出現をみており、著者の成績に近いものとなっている。Niwa ら¹⁹⁾によると透析歴が長くなるにつれ PQ 間隔は延長してくることを述べており、1 度 AV block の頻度は増加するが、2 度以上の AV block はそれほど多くないようである。以上より、単純に定量的評価を行ってもその意義づけについては議論のあるところである。

24 時間 Holter 心電図法による各報告者の結果を table 14, 15 にまとめた。APC は洞庭ら⁹⁾63%、Brodsky⁷⁾ 56%、渡辺ら¹²⁾ 69%、Fleg ら²⁸⁾ 88% に認められると報告している。一方、著者の成績では HD 群で 87% に APC を認め、洞庭らにより異常としている APC 100 個/日以上認められるものが 22% に及んでいる。ただし、APC は年齢とともに増加するとされており、彼らの対象は著者

の HD 群に比べ平均年齢が若いため単純には比較できない。しかし、渡辺らの対象とは年齢がほぼ一致しており、これと比較すると透析患者で APC の出現頻度が高値を示している。各群での APC の出現頻度を比較した場合、透析法による差はみられないが、透析の有無によって異常とされる APC が多く出現している。その出現頻度は糖尿病より心疾患の有無に左右されているが、糖尿病合併例の平均年齢が若いことを考慮する必要もあろう。

APC の出現形式についてみると、APC 1 $\sim$ 9 個/日認められるものが最も多く、一部の患者では透析により出現するが、透析とはまったく関係なく出現しているものも多い。ただし APC 100 個/日以上以上の症例ではすべて HD 中ないし HD 後 2 時間までの間に APC を認めている。すなわち、この時間帯に APC の認められないものは APC 100 個/日以下と予想され、臨床的に問題は少ないと考えられる。

VPC についてみると、健常人を対象とした報告では、洞庭ら⁹⁾21%、渡辺ら¹²⁾38%、Brodsky ら⁵⁾ 50%、Hinkle ら⁶⁾ 62%、Fleg ら²⁸⁾ 80% となっており、対象者により出現頻度の相違がみられる。APC 同様に平均年齢がほぼ同じである渡辺らの頻度と比較すると VPC でも透析患者での出現頻度が高くなっている。しかし、Fleg らは 80% の高頻度に VPC を認め、さらに 49% に重症不整脈をみており、これと比較すると透析患者での期外収縮頻度が高いものとは言えない。このように対象者の年齢が不整脈の出現頻度を左右する大きな一因子であることが言えよう。各群での VPC の出現頻度を比較すると、HD 群で 58% に認められ、Lown 分類 3 度以上の重症 VPC も 26% に達し、他の群に比べ頻度が高い。さらに、APC とは異なり CAPD 群に比べ HD 群で明らかに重症 VPC の頻度が高くなっている。これは、APC と VPC の出現機序に影響する因子が一部異なっていることを示してい

ると同時に CAPD より HD がより危険因子を有していることが予想される。APC と同様、心疾患を合併していると明らかに重症 VPC が多く認められる。糖尿病を合併している例では頻度上は差を認めないが、平均年齢が明らかに若いことを考えれば、やはり糖尿病合併例での VPC 出現頻度は高い可能性があると言えよう。

VPC の出現形式については、APC と異なり HD により出現あるいは増悪する形式が多い。このことは、APC と VPC との出現機序に差があり、透析での多くの諸因子が心臓の各部位に与える影響の差を反映していると思われる。VPC 5 個/日以上認められるものや重症不整脈を呈する症例はすべて HD 中ないし HD 後 2 時間に出現していることから、この時間帯に VPC の発現がなければ、臨床的に問題は少ないと考えられる。

透析患者における VPC の出現頻度は、table 15 に示してあるように、24% (M. Kyriakidis ら¹⁷⁾) から 76% (A. Blumberg ら¹⁴⁾) まで報告者により大きな差があり、透析により VPC が増悪するか否かについても意見の一致をみない¹¹⁻¹⁸⁾。各報告者間の差は、1 つには各々の対象者の違いによるものと思われるが、今後は VPC の定性的、定量的評価より質的評価が、より重要となってくるものと思われる。

以上、APC および VPC の出現頻度と形式についてみてきたが、両者の出現をみない例は 6 % のみで、VPC のみられるものはほとんど APC を伴っている。APC のみられるものでは、60% 程度に VPC を伴っている。さらに、問題となる可能性のある症例では HD 中ないし HD 後 2 時間までの間に APC あるいは VPC が必ず発現しており、もしこの時間帯に不整脈の発生をみなければ、臨床的に問題となる期外収縮等の不整脈発生の可能性は少ないと考えられる。逆に、この時間帯に 1 個でも不整脈が認められれば 24 時間 Holter 心電図の検査の適応となろう。従って、HD 中に長時間心電図ページ記録装置を用いることにより、APC や VPC の出現状況のある程度、推測することが可能である。

ところで、Lown 分類は元来、急性心筋梗塞時の心室細動に移行しやすい VPC の特徴を記したものであり、従って急性心筋梗塞以外の疾患あるいは明らかな基礎心疾患のない症例において、この警告不整脈という概念をどこまで適応して良いのかは、今後の課題である。たとえば、Kennedy ら²⁰⁾は Lown 分類 3 度以上の VPC をもつ無症状者 73 例を平均 6.5 年追跡し急死 1 例をみたが、これは一般健康人の予後と同様であり、Lown 分類がそのまま重症度を表していない面もある。

APC および VPC に影響する因子について検討したところ、APC では年齢、UCG による左室径および駆出

率において、VPC は UCG による左室壁厚、左室径および hematocrit において有意差を示した。すなわち、APC は年齢と共に増加し左室収縮能の低下したものに認められやすいのに対し、VPC では左室肥大あるいは左室拡大のあるものに出現しやすいことになる。しかし、hematocrit が VPC 頻発群で有意に高値を示した理由については、心合併症の発生頻度を少なくするため輸血量を多くしたという配慮のためと思われるが明らかではない。また、糖尿病や明らかな心疾患の存在も不整脈出現に影響しているであろう。透析患者での VPC 増悪因子についての報告では、table 15 に示してあるように、Morrison ら¹³⁾は digitalis 使用の有無、透析液の K 濃度、左室肥大等を、Blumberg ら¹⁴⁾は digitalis 使用の有無、既存の心合併症の有無を、鈴木ら²³⁾は血中 carnitine の低下と高遊離脂肪酸 (FFA) 血症を、Ramirez ら¹⁵⁾は透析による急速な alkalization を指摘している。このように透析患者では多くの因子が影響しており、不整脈の出現機序は複雑であると考えられる。すなわち、不整脈発生および増悪因子として年齢、原疾患(糖尿病、Amyloidosis 等)、合併症の有無(虚血性心疾患、上皮小体機能亢進症等)、透析による代謝性因子(電解質、pH 等)、体液性因子(限外濾過等)の変動等が考えられている。特に透析による電解質の変動は不整脈発生原因の 1 つとして注目されており、Morrison ら¹³⁾は透析液の K 濃度を 2.0 mEq/l から 3.5 mEq/l にすることにより K⁺の体外への流出を抑え重篤な VPC の減少をみたと報告している。

Treadmill 運動負荷 test は運動負荷により虚血性変化を評価するだけでなく、不整脈の診断および病態生理の把握、治療方針の決定などに用いられるようになっていく。運動負荷と VPC との関係についても数多くの報告がある。McHenry ら²²⁾は VPC は心疾患患者により多く出現しているが、正常者でもかなりの頻度に出現し、年齢が高くなるとその出現頻度が増すとしている。著者の成績では、VPC 頻発群 6 名中 4 名に運動負荷による VPC の出現をみており、VPC 非頻発群では運動負荷による VPC を認めていない。これは運動負荷が VPC 出現の一要因である可能性を示唆している。Lamb および Hiss²⁶⁾によれば、健康人にみられる VPC が临床上あまり予後的に意味のないことを述べているが、Goldschlager ら²⁷⁾は虚血性心疾患を有する場合の VPC は背景疾患の重症度に関連を持つと考えている。つまり、VPC は一見健康にみえる群では ST 異常を伴わない限り予後的に問題ないと考えてよいが、明らかな心疾患を有する群では急死や心筋梗塞の危険因子と見なされている。このような意味でも Holter 心電図で VPC を確認した場合、運動負荷による分析も临床上必要となってくる。し

かし、透析患者に十分な運動負荷を行えることは少なく、従ってその評価も問題点を残している。著者の成績では透析により VPC の出現をみる患者で明らかな虚血性変化を示したものはなく、その点では予後的に問題は少ないと思われるが、VPC の新たな発生をみる場合、器質的心疾患を有することが多いとする報告^{27,29)}もあり、潜在的心疾患の存在の可能性も考えておく必要がある。運動負荷時に血圧の上昇を見ない場合に注意が必要であるとされるが、著者の症例では逆に著名な血圧の上昇をきたした症例が多かった。このように、Holter 心電図では不整脈の検出率が高く、さらに透析患者では運動負荷に対する耐容能が低いことから不整脈の検出には Holter 心電図が効果的であり適していると言えるが、同時に運動負荷による ST や血圧の変動も重要な所見になると思われる。

最後に徐脈性不整脈については Holter 心電図にて、R-R 間隔が 1.5 秒以上 (maximum pause > 1.5 秒) の例や drop beat が出現した例を検討したところ、透析患者には心房細動による徐脈が多く認められた。Coumel ら²⁵⁾は発作性心房細動を発作の出現状況などから 2 群に大別している。1 つは安静時に出現し、発作直前に洞性徐脈と連結期の長い APC の頻発を認め、迷走神経系の緊張亢進が重要とされており、器質的心疾患を認めない群である。これに対し、もう 1 つは活動期に出現し、発作直前に洞性頻脈と連結期の短い APC の頻発を認め、交感神経系の緊張亢進が重要と説明される群である。この分類にあてはめると透析でみられる発作性心房細動は後者に属するものと思われる。潜在的な心不全は心房筋の伸展による静止膜電位の減少を生じ、伝導速度の低下や易興奮性をもたらし、また迷走神経は心房筋および房室結節より上部の刺激伝導系に影響したり、さらに細胞外カリウム濃度の変化が心房筋に影響を与えるという報告もあり、透析による電解質、循環血液量、冠血流量の変動などが発作性心房細動の発生に関係しているものと思われる。Yanaga ら²⁴⁾は、Holter 心電図法にて SSS の頻度が 1,528 名中 34 名 (2.2%) と報告しているが、著者の成績では 100 名中 2 名 (2%) であり、HD 患者で特に頻度が高いとは思えないものの permanent pacemaker 植え込み術の原因疾患として SSS が多いこともあり今後の検討が必要であろう。permanent pacemaker を有している透析患者では原因疾患として SSS が多かったが、一般患者では AV block が SSS より多いことからすると透析患者に特徴的と言える。また、SSS 患者では完全右脚ブロック CRBBB を伴っているものが多く透析歴の長いものにみられることから、洞結節に限らず伝導系全体の広い範囲に異常を伴うと考えられ、

長期透析が何らかの影響をおよぼす可能性もある。しかし、多くの患者が高年齢であり、透析だけの影響とはいえない。Fleg らは健康な老人を対象とした場合、高頻度に APC、VPC の出現を認めているが、徐脈性不整脈 (Af, advanced AV block 等) は、ほとんどみられていないことから考えると、透析患者では Holter 心電図で確認される徐脈性不整脈の頻度が高く、潜在的に器質的心疾患を伴っているものが多いと思われ、Holter 心電図の有効性が高いものと言えよう。

結論

1. 上室性期外収縮 (APC) は、透析患者で 87 名 (87%) に発現し、22 名 (22%) が APC 100 個/日以上であった。APC 頻発群は非頻発群に比べて年齢が高く、左室径の拡大、駆出率の低下が認められた。

2. 心室性期外収縮 (VPC) は、透析患者で 58 名 (58%) に出現し、26 名 (26%) が Lown 分類 3 度以上の重症不整脈を呈した。さらに、APC と異なり血液透析の影響を受ける例が多く認められた。VPC 頻度群は非頻発群と比べて左室径の拡大、左室壁の肥厚を認めた。

3. 透析による VPC 頻発群 6 名中、運動負荷により、4 名に散発性の VPC を認めたが虚血性変化は認められなかった。また、著明な血圧上昇をきたすものが多かった。

4. 徐脈性不整脈としては徐脈性心房細動が最も多く認められ、透析患者で permanent pacemaker 植え込み術を受ける原因疾患としては、透析導入前では advanced AV block が、透析導入後では洞機能不全症候群の症例が多かった。

謝辞：稿を終わるに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師杉野信博教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究の遂行に理解と協力を得た、本学腎臓病総合医療センター所長太田和夫教授に謝意を表すと共に貴重な御助言、御協力をいただいた久保和雄博士ならびに教室の諸兄に心から御礼を申し上げます。

本論文の要旨の一部は第 29 回日本腎臓学会総会ワークショップ「透析患者と不整脈」において発表した。

文献

- 1) 小高通夫：わが国の慢性透析療法の現況 (1986 年 12 月 31 日現在)。日本透析療法学会、東京、1987。
- 2) 久保和雄：血液透析患者の心行動態に関する研究。日本腎臓学会誌、24：361-383、1982。
- 3) 大川真一郎：老人の不整脈。臨床成人病、14：999-1001、1984。
- 4) Chiang, B. N., Perlman, L. V., Ostrander, L. D.

- and Epstein, F. H. : Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidemiologic study : *Ann. Int. Med.*, 79 : 1159-1165, 1969.
- 5) Katz, L. N. and Pick, A. : Clinical electrocardiography. Lea and Fediger Philadelphia : 43, 1956.
 - 6) Hinkle, L. E., Carver, S. T. and Stevens, M. : The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.*, 24 : 629-650, 1969.
 - 7) Brodsky, M., Wu, D., Denes, P., Kanakis, C. and Rosen, K. M. : Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 39 : 390-395, 1977.
 - 8) 洞庭賢一, 鈴木茂孝, 清水道子, 佐野直美, 岡島光治 : 健常若年者 100 余名の Holter 法 24 時間心電図記録における心調律異常の発生頻度. *心臓*, 13 : 330-335, 1981.
 - 9) Sobotka, P. A., Mayer, J. H., Bauernfeind, R. A., Kanakis, C. and Rosen, K. M. : Arrhythmias documented by 24 hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am. Heart J.* 101 : 753-759, 1981.
 - 10) Scott, O., Williams, G. J. and Fiddler, G. I. : Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10 to 13 years. *Br. Heart J.* 44 : 304-308, 1980.
 - 11) Southall, D. P., Johnston, F., Shinebourne, E. A. and Johnston, P. G. B. : 24 hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Br. Heart J.* 45 : 281-291, 1981.
 - 12) 渡辺尚彦 : 高血圧症の不整脈に関する研究—Holter 心電図—. *聖マリアンナ医大誌*, 11 : 508-525, 1984.
 - 13) Morrison, G., Michelson, E. L., Brown, S. and Morganroth, J. : Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kid. Int.*, 17 : 811-819, 1980.
 - 14) Blumberg, A., Hausermann, M., Strub, B. and Jenzer, H. R. : Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*, 33 : 91-95, 1983.
 - 15) Ramirez, G., Brueggemeyer, C. D. and Newton, J. L. : Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron*, 36 : 212-218, 1984.
 - 16) Weber, H., Schwarzer, C., Stummvoll, H. K., Joskowics, G., Wolf, A., Steinbach, K. and Kaindl, F. : Chronic hemodialysis : high risk patients for arrhythmias? *Nephron*, 37 : 180-185, 1984.
 - 17) Kyriakidis, M., Vovdiclaris, S., Kremastinos, D., Robinson-Kyriakidis, C., Vyssoulis, G., Zervakis, D., Tovtouzian, P., Komnius, Z. and Avfoustakis, D. : Cardiac arrhythmias in chronic renal failure? *Nephron*, 38 : 26-29, 1984.
 - 18) Wizemann, V., Kramer, W., Funke, T. and Schulerle, G. : Dialysis-Induced Cardiac Arrhythmias : Fact or Fiction? *Nephron*, 39 : 356-360, 1985.
 - 19) Niwa, A., Taniguchi, K., Ito, H., Nakagawa, S., Takeuchi, J., Sasaoka, T. and Kanayama, M. : Echocardiographic and Holter findings in 321 uremic patients on maintenance hemodialysis. *Jpn. Heart J.*, 26 : 403-411, 1985.
 - 20) 羽鳥幹子, 長谷川昭, 布施幸彦, 篠原秀樹, 南雲 信, 藤沼秀雄, 山本吉見, 佐々木豊志, 高瀬真一, 須賀秀晃, 馬場 昇 : 24 時間心電図による慢性透析患者の不整脈の検討. *日本腎臓学会誌*, 27 : 511-517, 1985.
 - 21) Quereda, C., Orte, L., Martesanz, R. and Ortuno, J. : Ventricular ectopic activity in hemodialysis. *Nephron*, 42 : 181-182, 1986.
 - 22) McHenry, P. L., Morris, S. K., Kavalier, M. : Exercise-induced arrhythmia. recognition classification and clinical significance. *Cardiovasc. Clin.*, 6 : 245-254, 1974.
 - 23) Suzuki, Y., Narita, M. and Yamazaki, N. : Effects of L-Carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn. Heart J.*, 23 : 349-359, 1982.
 - 24) Yanaga, T. : Usefulness of 24 hour recordings of electrocardiogram for the diagnosis and treatment of arrhythmias with special reference to the determination of indication of artificial cardiac pacing. *Jpn. Circul. J.*, 45 : 366-375, 1981.
 - 25) Coumel, P. and Leclercq, J. F. : Role of the autonomic nervous system in the genesis of clinical arrhythmias. *Frontiers of Cardiac Electrophysiology*, 552, 1983.
 - 26) Lamb, L. E. and Hiss, R. G. : Influence of exercise

- on premature contraction. *Am. J. Cardiol.*, 10 : 209-216, 1962.
- 27) Goldschlager, N., Cake, D. and Cohn, K. : Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. The relation to angiographic findings. *Am. J. Cardiol.*, 31 : 434-440, 1973.
- 28) Fleg, J.L. and Kennedy, H.L. : Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population. Detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest*, 81 : 302-307, 1982.
- 29) Zaret, B. and Conti, C.R. : Exercise induced ventricular irritability. hemodynamic and angiographic correlations. *Am. J. Cardiol.*, 29 : 298-299, 1972.