慢性腎疾患(不全)と不整脈：血液透析患者の不整脈管理を含む

血液透析患者における心臓突然死と不整脈

長谷弘記

血液透析患者は非慢性腎臓病患者に比較して心臓突然死の発症頻度が 25～130 倍高く、透析治療開始後 12 時間以内と中 2 日を空けた透析治療前 12 時間以内にピークを有する。その主な原因として血中 K^+ 濃度の急激な変化、虚血性心疾患や慢性うつ血性心不全を高率に合併すること、透析治療中に急速に減少する体液量などによってもたらされる交感神経系の持続的賦活化があげられる。また、植込み型除細動器 (ICD) による予後改善効果は不十分であり、抗不整脈薬の使用も限定される。一方、心房細動 (AF) は高齢透析患者の 30% 以上に合併する。非慢性腎臓病患者に合併した AF では、血栓性合併症を予防するワルファリン治療が最も優先されるが、透析患者では脳出血のみならず脳梗塞発症リスクを増大させる。以上、透析患者に合併した不整脈を治療する際には、その特異性を理解する必要がある。

(心電図, 2012 ; 32 : 321～326)

I. はじめに

日本循環器学会や米国心臓協会 (AHA)、米国心臓病学会 (ACC) から、不整脈治療に関連したガイドラインが刊行されている。しかし、いずれのガイドラインも血液透析患者の特殊性を考慮していないため、日本透析医学会 (JSDT) では独自に「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガ

イドライン」を作成し¹⁾、第 4 章「不整脈・心臓弁膜症」で透析患者特有の不整脈発症原因、評価法、および治療に関してのステートメントとその解説がなされている。

II. 疫学と病因

血液透析患者における心臓突然死は JSDT 統計調査では約 5%²⁾、米国腎臓データシステム (USRDS) では約 26%³⁾と報告され、一般市民に比較して 25～130 倍と非常に高頻度に発症する。血液透析患者における心臓突然死は、透析治療開始後 12 時間以内と中 2 日を空けた透析治療前 12 時間以内に発症のピークがある⁴⁾。透析治療開始後 12 時間以内に心臓突然死の発症が多い原因は、透析治療における除水に伴う交感神経系の賦活と低 K^+ 血症が、透析治

Keywords

- 血液透析
- 心臓突然死
- 致死性心脂質不整脈
- 心房細動
- レート・コントロール

東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6)

Sudden Cardiac Death and Dysrhythmia in Hemodialysis Patients
Hiroki Hase

図 1
致死性不整脈発症の主な原因
ACS：急性冠症候群，AS：大動脈弁狭窄症

療開始前 12 時間以内に多い原因は循環血液量の増加に伴う交感神経系の賦活と高 K^+ 血症が深く関与しているものと考えられる。低 K^+ 血症は QT 延長の原因となり，torsade de pointes から心室細動 (ventricular fibrillation：VF) へと移行させる重要な要因でもある。

致死性心室不整脈は cardiac arrest，VF，心室粗動，心室頻拍 (ventricular tachycardia：VT) の総称である。血中 K^+ 濃度異常や交感神経系の賦活以外に，虚血性心疾患 (急性冠症候群や無症候性心筋虚血を含む) や心不全 (左室収縮・拡張不全)，弁膜症 (特に大動脈弁狭窄症)，多彩な薬剤の併用も血液透析患者においては重大な発症原因と考えられる (図 1)。

高度徐脈性不整脈には洞不全症候群や洞房ブロック，高度房室ブロックが含まれるが，血液透析患者において高頻度で認められるとするエビデンスはない。

心房細動 (atrial fibrillation：AF) と心房粗動は頻拍性急性肺うっ血や頻拍性心筋症による慢性うっ血性心不全の原因となるのみならず，頻拍時の血圧低下は透析困難症の重大な要因となる。血液透析導入患者の 12% に AF を認める。血液透析治療導入時点で正常洞調律であった患者の 12% が 2 年以内に AF となり，AF を合併した血液透析患者は脳卒中発症率や死亡率が極めて高い⁵⁾。また，AF は加齢

や透析期間が長くなるにしたがって合併頻度が増加し，70 歳以上の患者では 30% 以上に認められる⁶⁾。

Ⅲ. 治 療

1. 致死性心室不整脈に対する予防治療

β 遮断薬は心室期外収縮や他の不整脈発生の抑制，心臓突然死発症の抑制，心筋酸素需要量の低下に有効であるとともに，安全性が高いために薬物治療の主軸になっている。左室収縮機能障害 (左室駆出率 < 35%) の血液透析患者に対するカルベジロール投与は全心臓血管死のみならず，心臓突然死も有意に減少させる⁷⁾。心停止をきたした透析患者の心停止以前に服薬していた薬剤と心停止後の予後を検討した報告によると， β 遮断薬と RA 系阻害薬は用量依存性に予後改善効果が認められ，Ca 拮抗薬では低用量と高用量でのみ予後改善効果を認めている⁸⁾。I 群抗不整脈薬の使用は致死性心室不整脈による死亡率を増加させる可能性が高いため，慎重投与の必要がある。VT に対するカテーテルアブレーションは非透析患者には有用であるが，透析患者に有用であるとのエビデンスはない。

2. 致死性心室不整脈発症時の緊急治療

自動体外式除細動器 (automated external defibrillator：AED) は VF 発症後数分以内に除細動できれば，患者の救命が可能な装置である。透析部門に

AEDを設置することが望ましいとの報告がある一方、AEDを設置した透析施設と非設置施設における心停止後の予後に有意差が認められないとの報告もある⁹⁾。したがって、AEDの有益性に関しては今後の検討課題である。

3. 致死性心室不整脈に対する植込み型除細動器治療

植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD)は、致死性心室不整脈合併透析患者の予後改善効果を有する¹⁰⁾。左室駆出率<35%の透析患者を対象として、ICD治療後の生存率の中央値はICD群で8.0年であったのに比較して、非ICD群では3.1年と有意に低いことが報告されている¹¹⁾。これらのエビデンスに基づいて、米国では保存期慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者および透析患者に対するICD治療が非CKD患者に比較して急速に伸びている¹²⁾。しかし、ICD治療後の非CKD患者の死亡原因に占める心臓突然死の割合が10.3%であるのに比較して、透析患者では50%と高率の¹³⁾ため、ICD治療に際して患者自身や患者家族に非CKD患者と同程度の治療効果が得られない現状を十分に説明する必要がある(図2)。

4. 恒久的ペースメーカー植込み治療

恒久的ペースメーカー植込みは生命予後の改善はもちろんのこと、QOLの改善も目的として透析患者を含めて広く臨床的に用いられているが、一方で、過剰植込みによる医療経済上の問題も指摘されている。恒久的ペースメーカー植込みは、進行性の第Ⅱ度または第Ⅲ度の房室ブロック患者で、①徐脈による明らかな臨床症状を認める場合、②投与不可欠な薬剤による徐脈の場合、③3秒間以上の心停止または覚醒時の心室拍数が40/分未満の場合、④房室接合部のカテーテルアブレーション後の場合、⑤心臓手術後の場合、⑥進行性の神経筋疾患に伴う場合、が絶対的適応である。そのほか、失神・痙攣・うっ血性心不全が洞結節機能低下に基づく徐脈・洞房ブロック・洞停止によるものであることが

図2 透析患者における致死性心室不整脈の治療

確認された場合や、同様の症状が徐脈性AFによるものであることが確認された場合も恒久的ペースメーカー植込みの適応となる。

5. 心房細動と心房粗動に対するワルファリン治療

AFや心房粗動(atrial flutter : AFL)の治療には、①血栓形成予防、②除細動、③リズム・コントロール、④心拍数コントロールがある。非透析患者に合併したAF/AFLでは、血栓性合併症予防としてワルファリン投与が推奨されているが、透析患者に対するワルファリン投与は原則禁忌である。透析患者においては、ワルファリンやアスピリン服用患者では非服用患者に比較して、脳卒中の発症率が8.3倍増加するとの報告がある¹⁴⁾一方、ワルファリンの服用がAFで入院した透析患者の死亡リスクを低下させるとする報告もある¹⁵⁾。また、AF合併透析患者の48%では重篤な出血の既往歴があるために、抗凝固療法が禁忌であったとの報告¹⁶⁾、AF合併透析患者1,671名を平均1.6年間観察した検討において、ワルファリン服用患者では非服用患者に比較して新規脳卒中の発症リスクが1.93倍高く、INR(international normalized ratio)モニターを行うことなくワルファリンを服用している患者では、非服用患者に比較して脳卒中発症リスクが2.79倍に増加するとの報告もある¹⁷⁾。さらに、DOPPS研究結果によると、AF患者の16%にワルファリンが投与

図3
透析患者の心房細動・心房粗動に対する
治療戦略

されており、75歳以上のワルファリン服用患者では脳卒中発症リスクを2.17倍に増加する¹⁸⁾ことが示されている。いずれも観察研究のため、ワルファリンの有用性を評価するには、今後より大規模な介入試験が必要と考えられる。しかし、現時点ではAF合併透析患者ではワルファリン使用を慎重に行う必要がある。また、ワルファリン治療が有益と判断された透析患者(TIA/脳梗塞の既往、左房内血栓の存在、人工弁置換術後、僧房弁狭窄症合併)ではINRを定期的に測定し、INR<2.0に維持することが望ましい¹⁷⁾。さらに、透析中の患者では偽性INR上昇を高頻度で認め、その原因として留置カテーテルからの採血があげられる¹⁹⁾。したがって、PT-INRの測定に用いる血液は血管(静脈・内シャント・グラフトシャント)からの直接採取を推奨する。

6. 心房細動と心房粗動に対するリズム・コントロールとレート・コントロール治療

除細動治療に関しては、薬物療法による除細動と電氣的除細動がある。電氣的除細動の絶対的適応は、①薬物療法に反応しない高頻拍性AFで、進行性の心筋虚血・症候性低血圧・狭心症・心不全を伴う患者、②高頻拍性AFまたは血行動態が不安

定な患者、③血行動態的に不安定ではないがAFによる臨床症状が耐えがたい患者である。相対的適応は、①AF患者に対する長期管理戦略の一部として洞調律に回復することが有用な場合、②症候性あるいは再発性AFを管理する上で、患者自身がAF発生時に電氣的除細動を繰り返し行うことを選択した場合である。非維持透析患者では、除細動後の血栓・塞栓症発生予防のために一定期間の経口抗凝固療法を行うことが推奨されているが、透析患者を対象とした報告はない。薬物療法による除細動には抗不整脈薬を用いることになるが、いずれもQT延長やQRS幅拡大からの催不整脈作用を有するため、維持透析患者では投与量や投与後の血中濃度、心電図監視が必要である。非透析AF患者を対象としたリズム・コントロールとレート・コントロールを比較したメタ解析では、入院の必要率が心拍数コントロール群で有意に($p<0.01$)少なかったものの、死亡率、non-CNS bleeding発症率、虚血性脳卒中発症率には有意差を認めておらず、またリズム・コントロール群では心室頻拍や徐脈、QT延長を高率で合併するとしている²⁰⁾。多様な降圧薬を服用し、透析治療に伴う血中 K^+ 濃度変化が著しい

患者に関して、非透析患者におけるエビデンスを否定する理由はない。したがって、 β 遮断薬(カルベジロールなど)や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ジルチアゼム、ベラパミル)によるレート・コントロール治療を中心とする。また、透析患者に対するジゴキシン投与は容易にジゴキシン中毒をきたすこと²¹⁾、入院を要するAF関連因子であることが報告され¹⁵⁾、血中消失時間が長く、他の薬剤との相互作用も多いため、安易なジゴキシン投与は避けたほうが望ましい。レート・コントロールの目標は、従来は安静時心拍数80/分未満で中等度の運動時心拍数を110/分未満としていたが、安静時心拍数を110/分にコントロールすることがより予後改善に有用との報告もある²²⁾。カテーテルアブレーションは、左房拡張を合併していない症候性・再発性AF患者には、薬物治療に代わる治療法として合理的である。しかし、透析患者における有用性に関するエビデンスはないものの、CKD患者では非CKD患者に比較してAFの再発リスクが約2.1倍高い²³⁾ことを考慮すると、透析患者における再発率も高頻度である可能性を否定できない(図3)。今後、透析患者を対象としたさらなる検討が必要である。

〔文 献〕

- 1) 平方秀樹, 新田孝作, 友 雅司, 秋葉 隆, 伊莉裕二, 井関邦敏, 稲葉雅章, 井上 亨, 尾崎重之, 熊田佳孝, 小林修三, 常喜信彦, 庄司哲雄, 椿原美治, 鶴屋和彦, 田部井薫, 西村真人, 長谷弘記, 平田純生, 藤井秀毅, 藤元昭一, 横井宏佳, 島本和明, 久木山清貴: 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 日本透析医学会雑誌, 2011; 44: 337~425
- 2) Nakai S, Masakane I, Akiba T, Shigematsu T, Yamagata K, Watanabe Y, Iseki K, Itami N, Shinoda T, Morozumi K, Shoji T, Marubayashi S, Morita O, Kimata N, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y: Overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2006. *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 428~456
- 3) <http://www.usrds.org/adr.aspx>
- 4) Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G: Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006; 69: 2268~2273
- 5) Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, García-Cortés MJ, Borrego F, Guzmán M, Pérez P, Pagola C, Borrego MJ, Pérez V: Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 868~871
- 6) Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Bucciante G, Vincenti A: Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46: 897~902
- 7) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1438~1444
- 8) Pun PH, Lehigh RW, Smith SR, Middleton JP: Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2: 491~500
- 9) Lehigh RW, Pun PH, Tanenbaum ND, Smith SR, Middleton JP: Automated external defibrillators and survival from cardiac arrest in the outpatient hemodialysis clinic. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 312~320
- 10) Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT: Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int*, 2005; 68: 818~825
- 11) Hiremath S, Punnam SR, Brar SS, Goyal SK, Gardiner JC, Shah AJ, Thakur RK: Implantable defibrillators improve survival in end-stage renal disease: results from a multi-center registry. *Am J Nephrol*, 2010; 32: 305~310
- 12) Herzog CA, Mangrum JM, Passman R: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*, 2008; 21: 300~307
- 13) Cheema A, Singh T, Kanwar M, Chilukuri K, Maria V, Saleem F, Johnson K, Frank J, Pires L, Hassan S: Chronic kidney disease and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Cardiol Res Pract*, 2010; 2010: 989261
- 14) Wiesholzer M, Harm F, Tomasac G, Barbieri G, Putz D, Balcke P: Incidence of stroke among chronic

- hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol*, 2001 ; 21 : 35 ~ 39
- 15) Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY : Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States : risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*, 2003 ; 4 : 1 ~ 10
 - 16) To AC, Yehia M, Collins JF : Atrial fibrillation in haemodialysis patients : do the guidelines for anticoagulation apply? *Nephrology (Carlton)*, 2007 ; 12 : 441 ~ 447
 - 17) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*, 2009 ; 20 : 2223 ~ 2233
 - 18) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM : Atrial fibrillation in hemodialysis patients : clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*, 2010 ; 77 : 1098 ~ 1106
 - 19) Delate T, Witt DM, Jones JR, Bhardwaja B, Senser M : Falsely elevated international normalized ratio values in patients undergoing anticoagulation therapy : a descriptive evaluation. *Chest*, 2007 ; 131 : 816 ~ 822
 - 20) Kumana CR, Cheung BM, Cheung GT, Ovedal T, Pederson B, Lauder IJ : Rhythm vs. rate control of atrial fibrillation meta-analysed by number needed to treat. *Br J Clin Pharmacol*, 2005 ; 60 : 347 ~ 354
 - 21) Kaneko T, Kudo M, Okumura T, Kasiwagi T, Turuoka S, Simizu M, Iino Y, Katayama Y : Successful treatment of digoxin intoxication by haemoperfusion with specific columns for beta2-microglobulin-adsorption (Lixelle) in a maintenance haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 ; 16 : 195 ~ 196
 - 22) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP ; RACE II Investigators : Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 1363 ~ 1373
 - 23) Naruse Y, Tada H, Sekiguchi Y, Machino T, Ozawa M, Yamasaki H, Igarashi M, Kuroki K, Itoh Y, Murakoshi N, Yamaguchi I, Aonuma K : Concomitant chronic kidney disease increases the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of atrial fibrillation : a mid-term follow-up. *Heart Rhythm*, 2011 ; 8 : 335 ~ 341