研 究

ホルター心電図法による慢性血液透析例の不整脈の検討

内田宏子* 野口澄子* 小田原雅人** 広瀬麟也*

慢性血液透析患者25例にホルター心電図検査を行い、透析と期外収縮との関係を調べた。九例(36%)に100個以上/24時間の期外収縮を認め、この頻発群は非頻発群と比べて年齢が有意に高かった。しかし他の臨床的背景・検査成績では両群間に有意差を認めなかった。期外収縮出現頻度は透析日と非透析日とで有意差を認めなかった。透析と期外収縮頻発時刻との関係をAIC¹⁾を用いた分散分析で解析すると、上室性期外収縮出現頻度は透析前1時間及び透析後2-5時間に比べて、透析中及び透析後1時間で有意に増した。心室性期外収縮出現頻度は透析前1時間で最も少なく、透析中、透析後と次第に増加し、透析後2-5時間で最も多くなり、上室性期外収縮と心室性期外収縮との頻発時刻に差を認めた。非透析日では上室性期外収縮、心室性期外収縮とも有意な頻発時刻を認めなかった。この解析結果から、透析が誘発したと考えられる両期外収縮の出現機序に差があると推測した。二回の透析日での期外収縮出現頻度の再現性は低かった。

The Holter Electrocardiogram in Chronic Haemodialysis Patients Hiroko Uchida*, Sumiko Noguchi*, Masato Odawara** and Rinya Hirose* *Department of Internal Medicine, Tokyo Seamen's Insurance Hospital **The Third Department of Internal Medicine, The University of Tokyo

慢性血液透析例では心合併症を持つ者が多く、最近の武内²⁾の報告では全合併症の44%を占め、死因では心血管系病変による死亡を31%と、第一位に挙げている。透析は患者の血液成分や循環血液量などに急激な変化を引き起す^{3)~7)}ことから、不整脈を誘発することが考えられる。

透析と心室性期外収縮との関係をホルター心電図法で検討した論文は、すでにあるが^{3)5)~7)}、上室性期外収縮についての詳細な検討を行った論文は、ほとんど見当らない。散発的な上室性期外収縮は、臨床的にはほとんど問題にならないとされるが、一個の上室性期外収縮が著しい血圧低下を引き起す⁸⁾こともあり、透析中に上室性期外収縮の頻発が起れば、血行動態により大きい影響を与えることが推測される。このため我々は血液透析例

に対してホルター心電図検査を行い、心室性期外収縮のみならず上室性期外収縮に関しても検討を行った。

I. 対象と方法

対象は当院で血液透析を受けている25例(男13例, 女12例, 年齢33-77歳)である。原疾患の内訳は慢性腎炎13例, 糖尿病腎症6例, 痛風腎2例, その他2例, 不明2例であった。

透析日に透析開始約1時間前にホルター心電計を装着し、第一回目の検査を行い、透析例における期外収縮出現頻度を調べた。この検査で24時間に上室性と心室性期外収縮(以下SVPC, VPCとそれぞれ略記する)との総和が100個以上出現した例を、期外収縮頻発例とした。頻発例に対して、

(1984年12月17日 原稿受領)

*東京船員保険病院内科

(〒108 東京都港区高輪3-10-11)

**現在東京大学医学部第三内科

(〒133 東京都文京区本郷7-3-1)

Keywords

ホルター心電図法
慢性血液透析例
不整脈

表1 臨床的背景・検査成績

		全例 $n = 25$	頻発群 $n = 9$	非頻発群 $n = 16$
年 齢	歳	54.1 $\pm$ 13.5	65.1 $\pm$ 11.2*	47.9 $\pm$ 10.5*
透析期間	月	32.2 $\pm$ 30.1	24.9 $\pm$ 20.7	36.4 $\pm$ 34.2
心胸比	%	51.9 $\pm$ 77.3	53.8 $\pm$ 10.6	50.8 $\pm$ 5.6
12-lead ECG 不整脈	%	4/19(21.1)	4/8(50.0)**	0/11(0)**
SUN	mg/dl	82.4 $\pm$ 27.1	75.2 $\pm$ 23.5	88.6 $\pm$ 21.1
Creatinine	mg/dl	11.7 $\pm$ 4.0	10.9 $\pm$ 4.5	12.3 $\pm$ 3.6
K	mEq/l	5.13 $\pm$ 0.81	4.94 $\pm$ 0.80	5.28 $\pm$ 0.81
Ca	mEq/l	4.79 $\pm$ 0.58	4.63 $\pm$ 0.39	4.81 $\pm$ 0.66
Δ SUN	mg/dl	53.8 $\pm$ 17.3	45.6 $\pm$ 16.7	58.7 $\pm$ 16.2
Δ Creatinine	mg/dl	6.22 $\pm$ 2.54	5.07 $\pm$ 2.76	6.86 $\pm$ 2.24
Δ K	mEq/l	1.88 $\pm$ 0.70	1.61 $\pm$ 0.59	2.03 $\pm$ 0.73
Δ Ca	mEq/l	-1.00 $\pm$ 0.49	-0.83 $\pm$ 0.50	-1.09 $\pm$ 0.45

 $\Delta X =$ 透析前X値 - 透析後X値* $p < 0.01$ ** $p < 0.005$

ECG : electrocardiogram

SUN : serum urea nitrogen

2-3か月後の透析日に同様に第二回目の検査を行った。この後の一週間以内の非透析日に第三回目の検査を行い、①透析日と非透析日との期外収縮出現頻度の比較、②透析日での期外収縮頻発時刻の検討、③期外収縮出現頻度の再現性の検討を行った。①に関しては、偏りを避けるために第一回目の検査は検討対象に入れず、第二回透析日と非透析日とで比較した。

透析日には透析直前と直後とに採血し、血清尿素窒素、血清クレアチニン、血清電解質のそれぞれの濃度を調べた。

心電図の記録はAvionics社製445B型心電計で行い、不整脈の解析には圧縮心電図を用いた。誘導はCM₂、CM₅を使った。

統計的解析：期外収縮と臨床的背景・検査成績との関係の検討はStudentの t 検定で行った。透析日と非透析日との期外収縮出現頻度の比較は、順位と検定で行った。期外収縮頻発時刻の検討では、SVPCは透析前1時間、透析中、透析後2-5時間の四つの時間帯について、VPCは透析後6-9時間まで入れた五つの時間帯について行った。解析は、期外収縮出現頻度が0の時間帯があったため、(出現頻度+1)を自然対数値に変えて出現頻度を正規化し、赤池⁹⁾が導入した赤池の情報量基準-AIC(Akaike Information Criterion)を用いた分散分析で行った。AICは統計モデル

(仮説)の良さを評価・比較する規準であり

$$AIC = -2 \times (\text{モデルの最大対数尤度}) + 2 \times (\text{モデルの自由パラメーター数})$$

の式で定義し、AICを最小とするモデルが最適なモデルと考えられる。分散分析のプログラムは石黒ら⁹⁾のプログラムを使った。期外収縮出現頻度の再現性は、出現頻度を自然対数値に変え、相関係数を求めて検討した。統計的検定の有意水準は0.05とした。

II. 結 果

1. 臨床的背景・検査成績

表1に全例、頻発群及び非頻発群の臨床的背景・検査成績を示した。全例の平均年齢は54歳、透析開始後六か月未満の例を除く19例で、毎月一回行っている通常12誘導心電図を調べると、四例(21%)に何らかの不整脈を認めた。

第一回透析日に100個以上/24時間の期外収縮が出現した例は9/25例(36%)であった。この九例の頻発群で期外収縮をSVPCとVPCとに分け検討すると、SVPCのみを、VPCのみを、SVPCとVPCとの両方を100個以上/24時間に認めた例はそれぞれ三例、三例、二例で、一例(表2のNo 6)はSVPC、VPCとも100個以下/24時間であった。頻発群と非頻発群とを比較すると、頻発群で年齢が有意に高く($p < 0.01$)、通常12誘導

表 3

透析前・中・後の上室性期外収縮出現頻度の解析

症 例	前 1 時間	透析中	後 1 時間	後 2-5 時間
No 1	2 2	127 401	60 293	24 25
No 2	90 13	332 146	559 70	231 10
No 3	49 38	190 214	51 220	62 19
No 4	1 0	Af, 68 0	Af, 149 0	4 0
No 5	0 0	0 17	0 21	0 0
No 8	0 1	1 17	0 24	2 2

数値は 1 時間当りの出現頻度を表し、各症例の上段には第一回透析日での、下段には第二回透析日での出現頻度を示す。

上室性期外収縮出現頻度と四つの時間帯との関係の解析

MODEL	AIC
(1, 2)	105.5
(2)	134.2
(1)	141.7
(ϕ)	148.5

MODEL (1, 2) における k 時間帯の最尤推定量値 $\hat{\theta}_2(k)$

k	$\hat{\theta}_2(k)$
前 1 時間	-1.52
透析中	1.22
後 1 時間	1.09
後 2-5 時間	-0.79

1 : 個人 2 : 時間帯

心電図で過去 6 か月間に不整脈を認めた例が有意に多かった($p < 0.05$)。しかし他の臨床的背景、血清尿素窒素、血清クレアチニン及び血清電解質のそれぞれの濃度並びに透析前後のそれぞれの濃度差には、両群間で有意差を認めなかった。

2. 透析日と非透析日との比較

頻発群九例の第一回、第二回透析日及び非透析日での期外収縮出現頻度を表 2 に示した。No 9 は第一回透析日で 100 個以上/24 時間の期外収縮を認めたが、記録が不良の時間帯があったため、第二回透析日と非透析日との結果のみを記載した。期外収縮出現頻度は第二回透析日と非透析日とで有意差を認めなかった。Lown 分類⁹⁾に基づく重症度で第二回透析日と非透析日とを比較すると、最大重症度は第二回透析日で 0 度, 2 例; 1 度, 4 例; 3 度, 1 例; 4A 度, 2 例で、非透析日では 0 度, 2 例; 1 度, 7 例で、透析日は非透析日に比べて重症度が高い傾向であった。

表 2 各検査日の期外収縮出現頻度

症 例	第一回透析日	第二回透析日	非透析日
No 1	1 003	2 794	200
No 2	3 413	880	742
No 3	1 844	1 343	851
No 4	Af, 519	13	33
No 5	1 846	116	6
No 6	100	257	342
No 7	205	217	260
No 8	414	764	205
No 9	—	278	151

3. 期外収縮頻発時刻と透析との関係

1) 上室性期外収縮

表 3 上段に、SVPC 出現頻度と透析との関係は前述の四つの時間帯について示した。表に示すように、同一例でも二回の透析日における SVPC 出

表 4
透析前・中・後の心室性期外収縮出現頻度

症 例	前 1 時間	透析中	後 1 時間	後 2-5 時間	後 6-9 時間
No 3	0 0	10 2	3 16	40 0	24 0
No 5	30 0	96 1	49 0	70 0	72 0
No 6	13 1	1 3	0 16	10 28	12 16
No 7	0 4	4 1	11 1	31 8	15 19
No 8	1 0	3 3	4 12	3 40	6 16

数値は 1 時間当りの出現頻度を表し、各症例の上段には第一回透析日での、下段には第二回透析日での出現頻度を示す。

心室性期外収縮出現頻度と五つの時間帯との関係の解析		MODEL (1, 2) における k 時間帯の最尤推定量値 $\hat{\theta}_2(k)$	
MODEL	AIC	k	$\hat{\theta}_2(k)$
(1, 2)	127.4	前 1 時間	-1.04
(1)	136.1	透析中	-0.36
(2)	141.1	後 1 時間	-0.003
(ϕ)	143.6	後 2-5 時間	0.80
		後 6-9 時間	0.60

1 : 個人 2 : 時間帯

現頻度は著しく変動した。四つの時間帯の SVPC 出現頻度を検討すると、SVPC 出現頻度は透析中及び透析後 1 時間で、他の時間帯に比べて高い傾向がこの表から読み取れる。出現頻度がどの時間帯でも 5 個以下／時間と少なかった検査日は検討対象から除き、SVPC 出現頻度と透析との関係を AIC を用いた分散分析で解析した結果を、表 3 下段に示した。下段左に示すように、説明変数 1 を個人、2 を時間帯として両方を入れたモデル (1, 2) の AIC が 105.5 と最小で、モデル (1) との差が 36.2 もあり、モデル (1, 2) の AIC がモデル (ϕ) の AIC よりも小さいから、時間帯からの寄与は有意である。下段右にモデル (1, 2) を仮定した場合の各時間帯の最尤推定量値を示した。最尤推定量値は透析前 1 時間で -1.52 と小さく、透析中は 1.22 と最大となり、透析後 1 時間では 1.09 と透析中に比べて小さくなり、透析後 2-5 時間では -0.79 と著しく小さい値となる。すなわち SVPC 出現頻度は透析中が一番高く、透析後 1 時

間が次に高いことを表している。一方非透析日で、透析日と同じ時間帯で SVPC 出現頻度と四つの時間帯との関係を同じ方法で解析したが、時間帯からの有意な寄与を認めなかった。

2) 心室性期外収縮

表 4 上段に、VPC 出現頻度と透析との関係を前述の五つの時間帯につき示した。SVPC と同様、同一例でも二回の透析日における VPC 出現頻度は著しく変動した。VPC 頻発時刻と透析との関係を SVPC と同じ方法で解析した結果が表 4 下段である。下段左に示すように、時間帯からの寄与は有意である。表 4 下段右にモデル (1, 2) を仮定した場合の各時間帯の最尤推定量値を示した。最尤推定量値は、透析前 1 時間で -1.04 と最小で、透析中、透析後と次第に大きい値となり、透析後 2-5 時間で 0.80 と最大となり、その後また小さい値となる。すなわち VPC 出現頻度は SVPC とは異なり、透析前 1 時間が最も低く、透析中、透析後 1 時間と出現頻度が増し、透析後 2

図1 上室性期外収縮頻発例（症例 No 1）

ー5時間で最大となることを表している。一方非透析日では、時間帯からの有意な寄与を認めなかった。

4. 期外収縮出現頻度の再現性

同一例の二回の透析日における期外収縮出現頻度の再現性を、前述の方法により検討した。心房細動が出現した No 4 と第一回透析日での記録が不良の時間帯があった No 9 とを除き、両日での期外収縮出現頻度の相関係数を求めると、相関係数は $r = 0.36$ と小さく、有意な相関を認めなかった。

5. 症 例

SVPC 頻発例のうちで透析中及び透析後 1 時間で出現頻度の著しい増加を認めた典型例を図 1 に示した (No 1 の症例)。症例は 71 歳女性、原疾患は慢性腎炎である。VPC は第一回、第二回透析日及び非透析日でそれぞれ 1, 6, 0 個と散発であった。SVPC は第一回目 1 002 個、第二回目 2 788 個と頻発し、非透析日の 200 個に比べて両透析日で著しく多かった。SVPC 頻発時刻を検討すると、図に示すように非透析日では一定の傾向を認めないが、二回の透析日では透析前 1 時間及び透析後

2-5 時間に比べて、透析中及び透析後 1 時間で出現頻度が著しく増した。

III. 考 察

ホルター心電図法による健常人の期外収縮出現頻度に関する報告は多くあるが、方法や対象の違いにより結果には差が認められる^{11)~14)}。洞庭ら¹¹⁾は SVPC, VPC のいずれでも 100 個/24 時間を、Raftery ら¹²⁾は VPC で 1 個/1 000 洞調律心拍数を健常人の上限としている。我々の透析例では SVPC, VPC のいずれかが 100 個/24 時間を越え出現した例は八例 (32%) で、洞庭ら¹¹⁾の健常人に比べると頻発例が多かった。この結果は、透析例の年齢が洞庭らの対象例より高いこと¹³⁾¹⁵⁾と透析例では心合併症を持つ者が多いこと²⁾などに因る考えた。

透析例のホルター心電図法による不整脈の報告で、Morrison ら³⁾は VPC 頻発例、連発例、多源性 VPC 出現例、VT 出現例を合せた重症不整脈出現率を 39% と、Ramirez ら⁵⁾は VPC 頻発例、心房細動例、VT 出現例を合せると出現率は 40% とそれぞれ述べている。各報告者の「不整脈群」の分類

基準が異なるため、我々の結果を既報の結果と正確に比較することはできなかった。

頻発群は非頻発群に比べて年齢が有意に高かった。期外収縮は年齢が高くなるにつれ増加することが分っており¹³⁾¹⁵⁾、透析例でも同じ傾向を認めた。血清尿素窒素、血清クレアチニン及び血清電解質のそれぞれの濃度では、両群間に有意差を認めず、Blumberg ら⁶⁾、Ramirez ら⁵⁾と同じ結果であった。

期外収縮出現頻度は透析日と非透析日とで有意差を認めなかったが、Ramirez ら⁵⁾は透析日で出現頻度の有意な増加を認めたと報告している。我々は第一回透析日での期外収縮頻発例のみを対象としたことと症例が九例と少なかったことから、十分な検討ができなかった。

期外収縮頻発時刻の検討で、SVPCは透析中及び透析後1時間内で出現頻度が有意に増加したのに対して、VPCは透析後2-9時間内で出現頻度が有意に増加し、両者の頻発時刻に差を認めた。一方SVPC、VPCとも非透析日では時間帯からの有意な寄与を認めなかった。これらの結果は、透析が誘発したと考えられるSVPCとVPCとの出現機序に差があることを示唆している。鈴木ら⁷⁾は透析中に血漿遊離脂肪酸濃度の急激な増加と血漿カルニチン濃度の急激な減少とを認め、L-カルニチンの投与がこれらの異常を是正するとともに期外収縮出現頻度が有意に低下した結果から、これらの異常を期外収縮出現機序の一因と報告している。透析前後では血清電解質濃度³⁾⁶⁾、pH³⁾、循環血流量⁴⁾などの急激な変化が生ずるという報告もある。これらの既報を考慮すると、SVPCとVPCとの頻発時刻の差は、透析が誘発する多種の因子の変化が心筋を含めた刺激伝導系の各部位に与える影響の差に起因する可能性が考えられる。

血圧や循環血流量が影響を与える迷走神経は、心房筋及び房室結節より上部の刺激伝導系に対しては大きい影響を与えるが¹⁶⁾¹⁷⁾、心室筋とPurkinje線維に対しては、その影響は極めて弱い¹⁸⁾とされている。渡部ら¹⁹⁾は細胞外高カリウム濃度は心房内及びHis-Purkinje系の伝導を房室結節内の伝導より強く障害するが、低カリウム濃度は反対に房室結節内の伝導を最も強く障害すると報告している。細胞外カルシウム濃度の変化が心房筋、心室筋及び特殊伝導系の各部位に与える影響の差

についても報告がある²⁰⁾²¹⁾。Skinner ら²²⁾はpHを下げると細胞外カリウム濃度が上昇することを認めたが、このときの活動電位の形がカリウム濃度のみを上昇させたときの形とは異なると述べている。透析は多種の因子の変化を同時に引き起こすため、透析が誘発する不整脈出現機序は極めて複雑であると推測される。

同一例の二回の透析日での期外収縮出現頻度の再現性は、石坂ら²³⁾の報告に比べて低かった。これは対象の基礎疾患の差や、対象が100個以上/24時間という比較的少ない期外収縮出現例であったこと²⁴⁾、二回の検査日の間隔が2-3か月と離れていたこと²³⁾などに因ると考えた。

IV. 結 語

慢性血液透析例にホルター心電図検査を行い、以下の結果を得た。

1) 透析例ではSVPC、VPCのいずれかが100個以上/24時間出現した例は32%であった。頻発群は非頻発群に比べて年齢が有意に高かった。

2) 期外収縮出現頻度は透析日と非透析日とで有意差を認めなかった。

3) SVPCとVPCとの頻発時刻に差を認め、この差は透析が引き起こす変化が刺激伝導系の各部位に与える影響の差に因ると推測した。

4) 期外収縮出現頻度の再現性は認めなかった。

5) 今回の検討で、SVPCの頻発時刻が透析中であったことから、頻発が血圧低下²⁴⁾など血行動態に影響を及ぼす例に対しては、積極的な治療が必要と考える。VPCは透析後2-5時間で最も頻発した結果から、透析中に頻発を認めない例に対しても、通常12誘導心電図で以前に不整脈を認めた例に対しては、ホルター心電図検査を行い、その結果により抗不整脈剤の投与を決める必要があるだろう。

本研究に協力を賜った透析室の方々に感謝の意を表す。

本研究の要旨は1983年9月第4回ホルター心電図研究会、1984年10月第26回老年医学会総会で発表した。

【文 献】

- 1) 赤池弘次：情報量規準AICとは何か、数理科学 153：5，1976

- 2) 武内重五郎：慢性血液透析例の心病変と心機能。
人工透析研究会会誌 15：353, 1983
- 3) Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 17: 811, 1980
- 4) Del Greco F, Simon NM, Roguska J, Walker C: Hemodynamic studies in chronic uremia. *Circulation* 90: 87, 1969
- 5) Ramirez G, Brueggemeyer CD, Newton JL: Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patient. *Nephron* 36: 212, 1984
- 6) Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR: Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 33: 91, 1983
- 7) Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N: Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jap Heart J* 23: 349, 1982
- 8) 渡部良夫：不整脈。東京，文光堂，1980，51
- 9) 坂元慶行，石黒真木夫，北川源四郎：情報量統計学。東京，共立出版株式会社，1983，205
- 10) Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 94: 130, 1971
- 11) 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, 1981
- 12) Raftery EB, Cashman PMN: Long-term recording of the electrocardiogram in a normal population. *Postgrad Med J* 52: 32, 1976
- 13) Kostis JB, McCrone K, Morera AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, Kuo P: Premature ventricular complexes in the absence of identical heart disease. *Circulation* 63: 1351, 1981
- 14) Bjerregaard P: Premature beats in healthy subjects 40-79 years of age. *Eur Heart J* 3: 493, 1982
- 15) Mihalick MJ, Fisch C: Electrocardiographic findings in the aged. *Amer Heart J* 87: 117, 1974
- 16) Burn JH: The relation of the autonomic nervous system to cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovas Dis* 2: 334, 1960
- 17) Priola DV: Intrinsic innervation of the canine heart. *Circ Res* 47: 74, 1980
- 18) Ellakim M, Bellet S, Tawil E: Effect of vagal stimulation and acetylcholine on the ventricle. *Circ Res* 9: 1372, 1961
- 19) Watanabe Y, Dreifus L: Interactions of quinidine and potassium on atrioventricular transmission. *Circ Res* 20: 434, 1967
- 20) Hoffman B, Suckling EE: Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Amer J Physiol* 186: 317, 1956
- 21) Watanabe Y: Effects of calcium and sodium concentrations on atrioventricular conduction. *Amer Heart J* 102: 883, 1981
- 22) Skinner RB, Kunze D: Changes in extracellular potassium activity in response to decreased pH in rabbit atrial muscle. *Circ Res* 39: 678, 1976
- 23) 石坂恭一，鈴木与志和，寺田肇，榊村義典，林秀晴，神川正，小林明，平山治雄，藤原千冬，西嶋憲治，山崎昇：ホルター心電図法による抗不整脈薬の評価基準に関する研究。心電図 3: 705, 1983
- 24) Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Peelman AS, Dunkman WB: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58: 408, 1978