

# 透析患者の心臓突然死

西村眞人

桃仁会病院付属診療所

key words：急性冠症候群，QT 延長，左室肥大，スパイラルリエントリー，Torsades de Pointes

## 要 旨

透析患者の死因に占める突然死の割合は欧米で 20 数 %，日本では 10 数 % と推定される。欧米と同じく，日本においても突然死は透析患者の重要な死因のひとつである。突然死の主たる原因が心臓由来と考えられ，透析患者で心停止発見時の 8 割で心室細動・頻拍が認められたことから，致死的心室不整脈が心臓突然死の主因と想定される。心臓突然死を生じるメカニズムとして，急性冠症候群による急性循環不全ならびに致死性不整脈，もしくは，左室肥大，左室エネルギー障害，左室収縮障害などの心筋異常があるところに，交感神経活動，血圧，循環血液量，血清電解質濃度の変動などがトリガーとなり致死性不整脈を生じ突然死に至る可能性がある。特に血清 Ca 濃度低下などの血液電解質異常は心電図上 QT 延長を来とし，トルサード・ド・ポワント（Torsades de Pointes; TdP），多形心室頻拍から心室細動に至ることがある。突然死のリスク要因を検討しそれを減ずることは，心臓突然死発症を抑制し透析患者の予後改善に寄与するものと考えられる。

## はじめに

日本における突然死の定義は，原因不明の 24 時間以内の死亡とされ，発症から 1 時間以内の死亡は瞬間死とされているが，一般的には両方含めて突然死と考えられる。突然死の原因としては，心臓以外に脳，大動脈疾患，その他が含まれるが，透析患者の場合は冠動脈，心筋，心臓刺激伝導系に異常を有していること

が多いため，突然死の主因は心臓と想定される。この総説では透析患者の心臓突然死について概説する。

## 1 突然死の疫学

海外の主要な大規模研究では，透析患者の死因のなかで心臓突然死の占める割合は 22～26% である<sup>1～4)</sup>。なお，最新の US Renal Data System では，透析患者の死因のなかで不整脈/心停止が 30.7% ときわめて高値であった（図 1）<sup>5)</sup>。一般人の死因における心臓突然死の比率は，死亡診断書からの解析では，米国など海外で 15% と報告されている<sup>5)</sup>。ただ，死亡診断書からのデータは急性心停止を多く見積もっている可能性があり，米国オレゴン州地区での厳密な解析では 5.6% とされている<sup>6)</sup>。いずれにしても，透析患者では死因に占める突然死の割合が一般人より高いと言える。

一方，日本の透析医学会の 2018 年末の統計調査では，カリウム中毒/頓死が死因の 3.6% であり，心不全が 23.5% と最も多かった<sup>7)</sup>。日本では海外とは違って突然死が少ないのであろうか？ 心筋脂肪酸代謝シンチが透析患者の予後を予測できるかを検討した我が国の透析患者多施設共同研究（B-SAFE）では，677 例の透析患者を登録，3 年間追跡調査した結果，125 例の死亡を確認した。死因の確定には循環器専門医委員会会で慎重に検討された結果，突然死は 16% であった（図 2）<sup>7)</sup>。透析患者の死因を 10 年間調査した Q コホート研究で突然死は 13% であった<sup>8)</sup>ことを考えると，日本の透析患者の突然死の比率は 10 数 % と想定される。

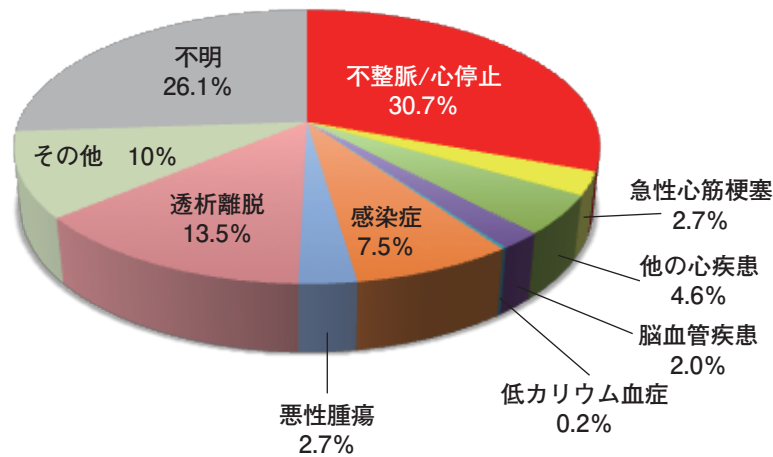


図1 米国での透析患者の死因 (US Renal Data System 2019)  
不整脈/心停止が死因の30.7%と多い。(参考 URL ①より改変)

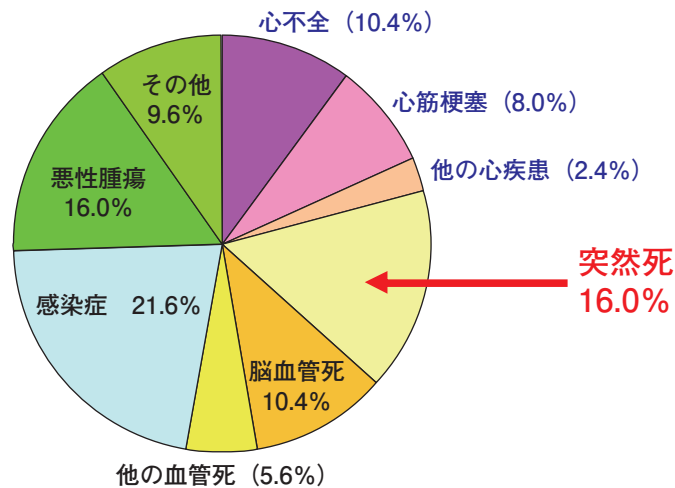


図2 B-SAFE 研究における全死亡の内訳  
突然死は死因のうち16%を占めた。(文献7より改変)

## 2 透析サイクルと突然死

通常、維持血液透析は週3回のペースで施行されている。各透析セッション間が1日と2日の時があり、2日間あく日の透析前に突然死が多いことが報告されている<sup>9,10)</sup>。すなわち、月、水、金の透析サイクルでは月曜日の透析前に、火、木、土の透析サイクルでは火曜日の透析前に突然死は多い。Bleyerらは、死亡した透析患者228例中88例(38%)が突然死に該当し、中2日を空けた次の透析治療前12時間以内に最も突然死が多く、ついで透析開始後12時間、中2日後の12時間に突然死が多かったと報告している(図3)<sup>11)</sup>。透析間が長時間延びた時と、透析中・透析後に突然死のリスクが高い。

心室細動からの心臓突然死は透析後に多く、心室細

動を介さない心臓突然死は透析前に多く見られたとの報告<sup>12)</sup>から、長時間透析期間があいた場合の突然死には、高K血症による徐脈や体液貯留による心負荷が関与し、透析後の突然死には後述する血清電解質の変化によるQT間隔延長(以降QT延長)などが突然死発症に関与しているのかもしれない。

## 3 心臓突然死のメカニズム

心臓突然死を生じる直接的な機序としては、

- ① 心臓ポンプ機能の突然の停止もしくは著明な減弱による重度の急性循環不全
- ② 心停止を生じる不整脈である心室頻拍、心室細動、心静止、無脈性電気活動

が考えられる。心室頻拍、心室細動は電氣的除細動が必要であるが、後二者は電氣的除細動は必要ではなく

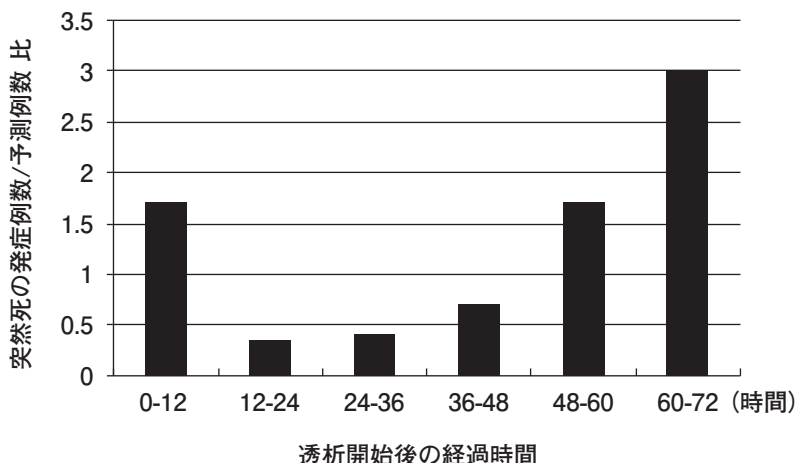


図3 透析開始後の突然死発症率

透析中2日間後の次の透析前12時間に最も突然死が多く、ついで透析開始後12時間、中2日後の12時間に突然死が多かった。(文献11より改変)

直ちに心肺蘇生を必要とする。

透析患者では急性心停止例の約8割で、発見時、心室頻拍・心室細動をきたしていたと報告されており<sup>13)</sup>、頻脈性心室不整脈がその主因をなしていると思われる。一方、植え込み型ループ心電計から得られたデータでは、徐脈性不整脈が心臓突然死に寄与していたとの報告がある<sup>14)</sup>。徐脈性不整脈が死因であるのか、他の原因による死亡直前の心リズムが徐脈性不整脈であったのか判断がつかないため、今後の検討が必要である。

致死的な心室不整脈を生じる主なメカニズムとしては、第一に急性冠症候群、第二に左室肥大、心筋エネルギー産生障害、左室収縮障害などの透析患者特有の心筋障害があるところに、自律神経活動、血圧、循環血液量の変動、炎症、血清電解質異常がトリガーとな

って致死性不整脈を生じ心臓突然死を生じると推定される(図4)<sup>15~17)</sup>。不整脈のコンピューターシミュレーション解析の進歩により、心室後脱分極による撃発活動(triggered activity)やスパイラルリエントリーなどの心室頻拍や心室細動を生じる詳細なメカニズムがわかってきている。

### 3-1 急性冠症候群

急性冠症候群とは、冠動脈の急な狭窄・閉塞により生じる病態で、

- ① 心筋壊死を生じない不安定狭心症
- ② 心筋壊死に陥った急性心筋梗塞

に大きく分けられる。急性心筋梗塞でポンプ失調→ショック、心停止となることもある。不安定狭心症、急

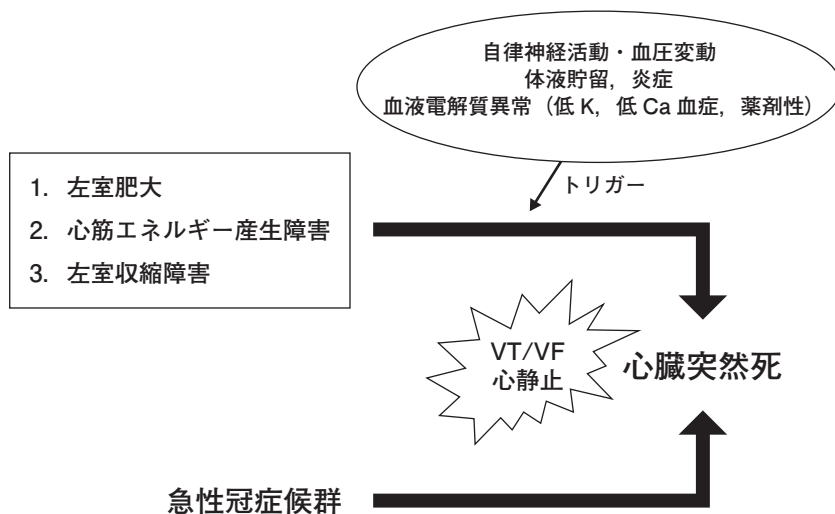


図4 透析患者の心臓突然死発症機序

VT: 心室頻拍, VF: 心室細動

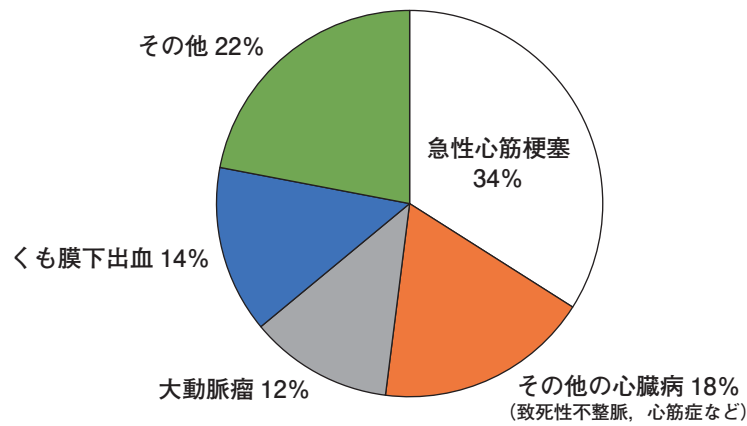


図5 日本の成人突然死の病因  
心肺停止搬入 288 例の調査、ただし外傷例は除く。(文献 18 より改変)

性心筋梗塞のいずれも、虚血・壊死心筋により電氣的機能不全をおこし、致死性心室不整脈から突然死となる可能性がある。

厚生労働省循環器病委託研究で、心肺停止搬入 288 例（外傷例を除く）の死因を病理組織学的に詳細に検討した報告<sup>18)</sup>では、死因のうち急性心筋梗塞が 34%、致死性不整脈や心筋症などのその他の心臓病が 18% であり、心疾患が半分以上を占めていた（図 5）。さらにこの研究では発症から心停止までの時間経過を検討しており、急性心筋梗塞では発症から心停止まで 1 時間以内が 86% であった。一方、致死性不整脈では 7 割で発症から数秒で心停止に至っていた。このことは、急性心筋梗塞では発症 1 時間以内の早期に診断、治療できれば救命できる症例があることを示している。

透析患者では無症候性冠動脈疾患を有している率がきわめて高いため、常日頃から虚血性心疾患のスクリーニングが重要である。ただ、冠動脈血行再建後も透析患者は心臓突然死が多い。以前より報告されているが、我々の検討でも、複数回の経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention; PCI）により完全血行再建を確認した透析患者の平均 2.7 年間の死因の 74% は心臓突然死であった<sup>19)</sup>。このことは、冠動脈血行再建のみでは透析患者の心臓突然死を予防できないことを示している。一方、致死性不整脈を生じた場合は、発症してからの救命は困難な場合が多いと想定され、急性冠症候群発症後も含めて致死性不整脈を起こさないように対策することが重要である。

### 3-2 血清電解質異常と突然死

低 Ca 血症、低 K 血症による QT 延長は、致死的不

整脈発生を助長し心臓突然死リスクを増加すると危惧され、その認識と対策は重要である。

#### (1) 低 Ca 血症による不整脈発生機序

低 Ca 血症が致死的不整脈を生じる機序として、心電図上の QT 延長が重要である。QT 間隔は心室筋の脱分極による興奮から回復までの過程を示し、各心筋細胞の活動電位持続時間と対応する。活動電位は 0 相（脱分極相）から 4 相（静止電位）までに分けられるが、低 Ca 血症では活動電位第 2 相での  $\text{Ca}^{2+}$  流入（内向き電流）が減少・遅延するため第 2 相が延長し、またその後には生じる  $\text{K}^{+}$  の流出（外向き電流）が遅れてしまうため、結果として活動電位持続時間が延び、心電図上 QT 延長となる。

それでは、QT 延長が何故 TdP のような危険な不整脈を生じてしまうのか？ 異常興奮である心室早期後脱分極による撃発活動と、興奮の異常な伝播パターンであるスパイラルリエントリーの二つが QT 延長と TdP、さらには心室細動を結びつける主な機序となる。

#### ① 心室早期後脱分極による撃発活動

心筋の活動電位持続時間（心電図上の QT 間隔）が強く延長すると異常な興奮が発生しやすくなり、それが引き金となり致死性不整脈につながる可能性がある。なんらかの原因で再分極障害が起こった時、心筋細胞膜の L 型  $\text{Ca}^{2+}$  電流が活性化されて再分極の過程で脱分極を生じることがあり、これを早期後脱分極という。その脱分極が興奮閾値に達しない場合はそのまま再分極完了となるが、興奮刺激閾値に達した場合は心筋細胞の興奮を惹起し、これを撃発活動という（図 6）。他の異常興奮と違う点は、通常の活動電位発生が引き



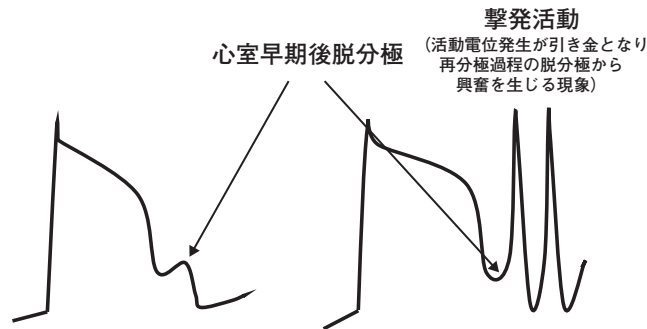


図6 心室早期後脱分極と撃発活動

活動電位の再分極相が延長（心電図上のQT延長）すると、その終末部に脱分極（早期後脱分極）が発生し、これが心室撃発活動（triggered activity）を誘発する。

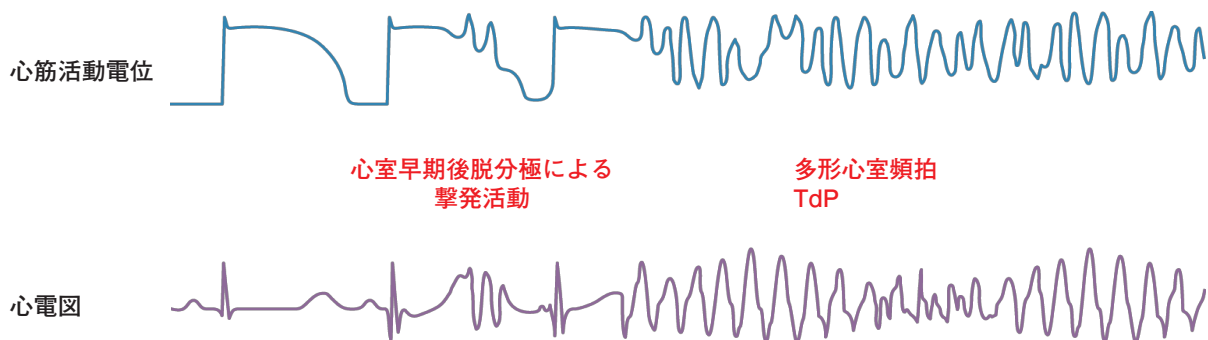


図7 QT延長、心室早期後脱分極、撃発活動からTdPへ

QT延長から心室早期後脱分極による撃発活動を誘発し、スパイラルリエントリーを介してTdP、多形心室頻拍を生じる。

金となり再分極過程で興奮を生じる点にある。この撃発活動が次に述べるスパイラルリエントリーにつながるとTdPの発生となる（図7）。

## ② スパイラルリエントリー

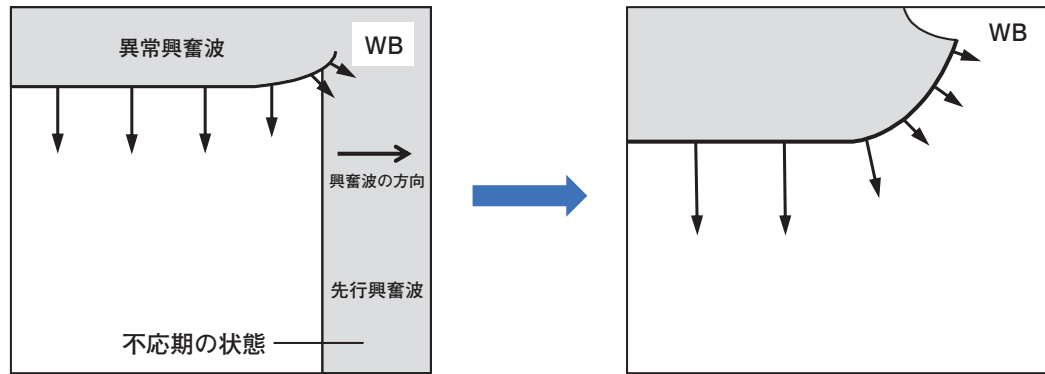
心筋リエントリーとは、旋回興奮波によって興奮部位が再興奮する興奮伝播パターンである。WPW症候群や房室結節回帰性頻拍などでみられる解剖学的リエントリーと、心筋の電気生理学的特性に基づいて興奮波が旋回する機能的リエントリーに分かれる。前者は旋回中心が確定しているが、後者は不確定であり、TdPや心室細動など致死性不整脈の原因となる。スパイラルリエントリーは後者になる。

スパイラルリエントリーは、興奮波の断裂により生じる。興奮波は、興奮前面（興奮伝播による脱分極の開始時点にある領域）と興奮後面（興奮伝播による脱分極からの再分極完了時点にある領域）に挟まれた興奮領域を示す。撃発活動などにより生じた異常興奮波が興奮不能領域（不応期領域）に衝突すると、分裂して興奮前面に断端を生じる（図8A）<sup>20)</sup>。興奮前面の興

奮伝播速度は断端に向かって遅くなり、断端では興奮前面と後面の接点（スパイラルチップ、旋回中心）を形成する。興奮前面は、このスパイラルチップの周囲を旋回することにより、スパイラルリエントリーが形成される（図8B）<sup>21)</sup>。

③ スパイラルリエントリーからTdP、心室細動へ  
スパイラルチップ近傍で遅延・迂回した興奮前面が自身の興奮後面に追いつかない場合、興奮旋回は一定領域にとどまり安定したスパイラルリエントリーとなり、心電図上は単形心室頻拍となる。ただ、興奮前面がスパイラルチップ近傍で興奮後面に追いついた場合には、スパイラルリエントリーの旋回中心が移動する（さまよい現象）を生じる<sup>21)</sup>。旋回中心が周期的に心筋をさまようように移動する場合には心電図上はTdPとなり、無秩序にさまよう場合は多形心室頻拍となる。スパイラルが多数に分裂して全体の統制が失われた場合、心電図上は心室細動となる（図9）。スパイラルリエントリーは自然停止すること多いが、興奮波が分裂すると心室細動に移行するリスクがあり非常に危

## A. スパイラル興奮波の形成



## B. スパイラルリエントリーの成り立ち

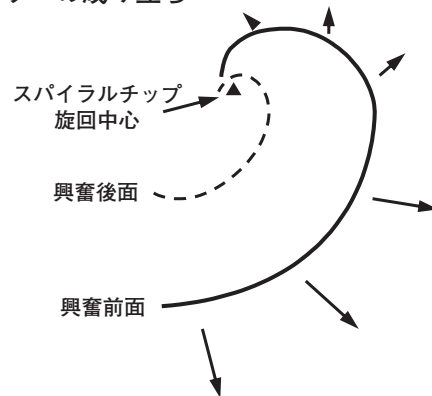


図8 スパイラルリエントリーの発生機序

- A: スパイラル興奮波の形成。異常興奮波が先行興奮波の不応期領域に衝突することで、異常興奮波の断端（wave break; WB）を生じる。（文献20より改変）
- B: スパイラルリエントリーの成り立ち。興奮前面の曲率が大きくなるほど興奮伝導速度が低下するため、異常興奮波断端部の興奮前面はさらにまがっていき、らせん状を呈するようになる。（文献21より改変）

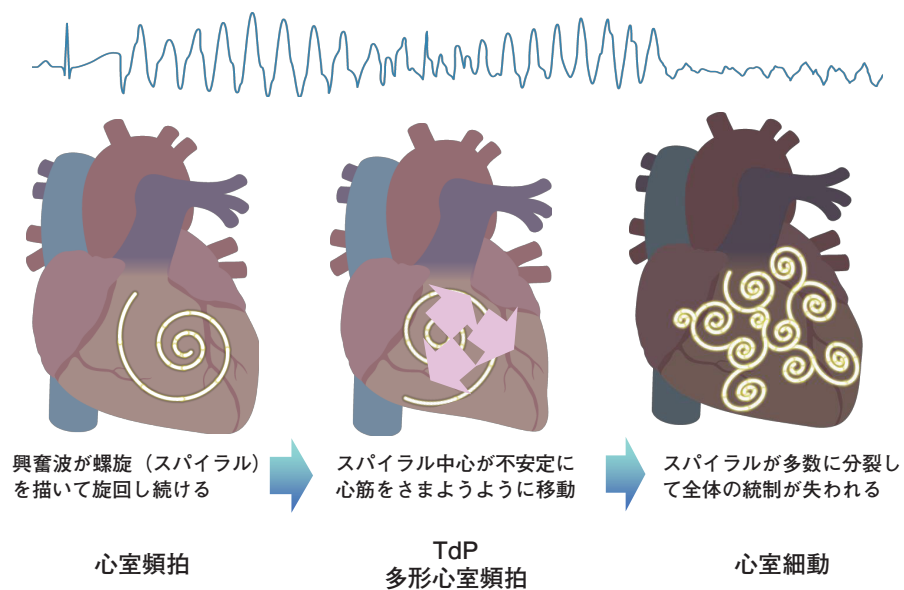


図9 スパイラルリエントリーから心室細動への変化



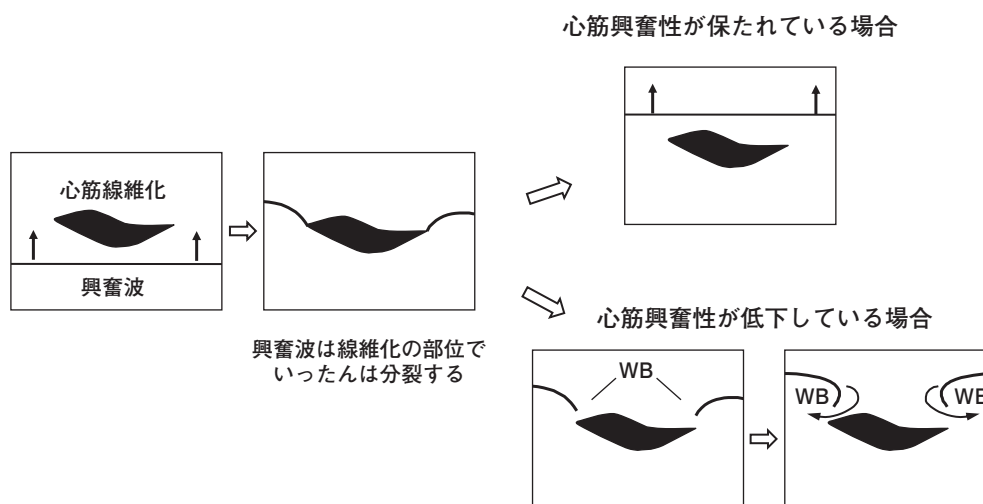


図11 心筋線維化によるスパイラルリエントリー発生機序

心筋線維化があっても、心筋興奮性が保たれていれば、線維化の部位で興奮波はいったん分裂してもまた同じ興奮波にもどる。左室肥大や虚血など心筋興奮性が低下している状態では、線維化の部位で興奮波が分裂し、スパイラルリエントリーを生じる。WB: wave break（興奮波の断端）（文献20より作成）

細胞、ならびに心筋線維化がある。心筋細胞の興奮刺激は、心筋細胞間の介在板に存在するギャップジャンクションを通じて通常心筋細胞の長軸方向に伝導する。心筋細胞が肥大するとギャップジャンクションが介在板よりも肥大した心筋細胞膜上にできてしまう。そのため興奮伝導が長軸方向だけではなく垂直方向になったり（伝導速度は遅延）、また介在板のところで興奮伝導が途絶することがある。肥大した心筋では、興奮の伝導変更・遅延、途絶から、リエントリーを生じやすい（図10）。心筋細胞間の線維化も、心筋の興奮性が正常の場合は線維化部位でいったん分裂した興奮波もまた同じ興奮波に戻るが、心筋が肥大や虚血で興奮性が低下していると、興奮波が線維化の部位で途絶し、スパイラルリエントリーの原因となる（図11）<sup>20)</sup>。

我々も、左室肥大透析患者196例に24時間心電図記録による心拍変動解析を行い、心臓交感神経の過活動が心臓突然死に関与していることを報告している<sup>15)</sup>。左室肥大を有している透析患者では交感神経過剰による心筋興奮性のばらつきを生じ、リエントリーから致死的不整脈のトリガーとなりうるのかもしれない。

### 3-4 心筋エネルギー代謝異常と突然死

我々は、BMIPP SPECTという脂肪酸代謝心筋シンチグラフィを用いて、心筋エネルギー代謝と心臓死との関連を調べてきた。造影にて有意の冠動脈疾患がなく、BMIPP SPECTを施行した血液透析患者155例を

対象に5年間経過観察した結果、63例が死亡し27%が心臓突然死であった。心臓死はBMIPP SPECT異常とインスリン抵抗性が関与しており、心筋エネルギー代謝が心臓突然死を含めた心臓死に関与していることを報告した<sup>26)</sup>。

また、心筋代謝異常がびまん性よりも部分的に生じている場合に心臓突然死が多い<sup>27)</sup>。心筋エネルギー障害による興奮伝導異常が致死性不整脈発症に関与しているのかもしれない。心筋エネルギー代謝と心臓突然死については、今後の課題である。

### 3-5 左室収縮障害

左室収縮障害は、虚血性心疾患、心臓弁膜症、心筋症、過大血流シャントや慢性的な体液量過剰、ならびに原因不明の透析関連心筋障害でも生じる。左室収縮機能障害は心不全の大きな素因であり、交感神経活動亢進、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系やバソプレシン、エンドセリンの増加など神経体液性因子が亢進する。そのため、心筋が電氣的に不安定となり心室性不整脈を生じやすくなる。

慢性透析患者では、左室駆出率48%以下の軽度左室収縮障害でも心臓突然死の発症率が上昇する<sup>28)</sup>ことを考えると、左室収縮障害は、突然死を予防するうえで最も注意すべき点の一つである。心エコーで定期的に心機能をチェックすることは、ドライウェイト調整、心筋虚血診断以外に、突然死予防にも意味があると思



われる。

## おわりに

透析患者の突然死は日本でも死因の10数%と看過できない重要な問題である。透析の現場では突然死は多いとの印象をもちながらも、その原因究明、対応についてあまりなされてこなかったように思われる。透析患者の心臓突然死を抑制するために、今までわかっているリスク因子を減らすとともに、新しいリスク因子についての検討が必要かつ重要である。

利益相反自己申告：協和キリン（株）、中外製薬（株）より講演料を受領している。

## 文 献

- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. : Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients : results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65 : 2380-2389.
- Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, et al. : The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 2008; 74 : 1335-1342.
- Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. : Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 765-774.
- Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. : Effects of cinalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis : the Evaluation of Cinacalcet HCl therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 : e001363.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. : Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104 : 2158-2163.
- Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. : Current burden of sudden cardiac death : multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 : 1268-1275.
- 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 : 466-475.
- Hiyama H, Tanaka S, Taniguchi M, et al. : The incidence and associated factors of sudden death in patients on hemodialysis : 10-year outcome of the Q-Cohort Study. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27 : 306-318.
- Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. : Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365 : 1099-1107.
- 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 : 569-575.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69 : 2268-2273.
- 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 : 933-939.
- Wan C, Herzog CA, Zareba W, et al. : Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19 : 247-257.
- Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. : Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden death in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 : 1263-1265.
- Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. : Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2010; 142 : 80-86.
- Nakata T, Hashimoto A, Moroi M, et al. : Sudden death prediction by C-reactive protein, electrocardiographic findings, and myocardial fatty acid uptake in haemodialysis patients: analysis of a multicenter prospective cohort sub-study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17 : 1394-1404.
- Makar MS, Pun P : Sudden cardiac death among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 684-695.
- 東海林哲郎, 福岡将臣, 今信一郎 : 虚血性突然死の病理. *冠疾患誌* 2006; 12 : 201-207.
- Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. : Myocardial fatty acid imaging identifies a group of hemodialysis patients at high risk for cardiac death after coronary revascularization. *Kidney Int* 2008; 74 : 513-520.
- 本莊晴朗, 児玉逸雄 : 高速度ビデオカメラで不整脈をみる—スパイラルリエントリーのダイナミクスと抗不整脈薬の効果—, 稲田 紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 他編. *なぜ不整脈は起こるのか—心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで—*. 東京 : コロナ社, 2006; 75-91.
- 難波経豊 : 頻脈性不整脈の細動化に迫る—スパイラルリエントリーの分裂について—, 稲田 紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 他編. *なぜ不整脈は起こるのか—心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで—*. 東京 : コロナ社, 2006; 147-157.
- 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 : 797-803.

- 23) Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, et al. : Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011; 79 : 218-227.
- 24) Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. : Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis : results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 266-277.
- 25) Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. : Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 : 1454-1459.
- 26) Nishimura M, Tsukamoto K, Tamaki N, et al. : Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without coronary artery disease. *Kidney Int* 2011; 79 : 363-371.
- 27) Nishimura M, Hashimoto T, Tamaki N, et al. : Focal impairment in myocardial fatty acid imaging in the left anterior descending artery area, a strong predictor for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42 : 1612-1621.
- 28) Wang AY-M, Lam CW-K, Chan AH-S, et al. : Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients. A 5-year prospective analysis. *Hypertension* 2010; 56 : 210-216.

#### 参考 URL

- ‡ 1) 「USRDS Annual Data Report」 <https://www.usrds.org/annual-data-report/> (2020/8/20)
- ‡ 2) 「わが国の慢性透析療法の現状, 2018 年末の慢性透析患者に関する集計」 <https://docs.jsdt.or.jp/overview/> (2020/8/20)