

血液透析患者の心電図 QT 時間

東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科 常喜信彦

I. はじめに

循環器診療の進歩にもかかわらず、末期腎不全患者の心臓死の割合は依然として著しく高い。ここには、突然の心停止や心臓突然死（sudden cardiac death：SCD）が深く関与していることは言うまでもない。心臓の再分極時間を反映する心電図 QT 間隔の延長は、一般住民における致死的不整脈の原因としてよく知られている。いくつかの小規模な観察研究では^{1)~3)}、血液透析（HD）患者の平均 QT は 434~468ms であり、一般集団の 410.2 ms よりも長いことが報告されている⁴⁾。

二次性副甲状腺機能亢進症の HD 患者に対する現在の診療は、ビタミン D 製剤の時代からカルシミメティクスを併用する時代に急速に移行しつつある。カルシミメティクスは Ca 感受性受容体（CaSR）拮抗薬であり、血清 Ca を低下させる作用が確認されている。低カルシウム血症は、言うまでもなく QT 間隔延長の原因であることが知られている。これまでの透析患者の QT 時間に関する報告は、カルシミメティクスが発売される前になされたものであり、カルシミメティクス時代の低カルシウム血症と QT 間隔延長との関連は不明である。加えて血清 P 値が心血管死と深くかわることは周知の事実である。血液透析患者における Ca 値や P 値といった MBD のマーカーと QT 時間との関連を概説してみたい。

II. 我が国の維持透析患者の QT 時間

日本透析医学会の統計調査によれば、日本人の HD 患者集団における Bazzer 法で補正された QT 間隔の平均は 451 ms であり、有意な性差は認められていない⁵⁾。正常 QT 間隔の上限は、男性 450 ms、女性 460 ms であり、既報通り、かなり延長している集団である。一般住民、後天性 QT 延長症候群患者、先天性 QT 延長症候群患者の 3 つの異なる集団における QT 間隔分布を検討した先行研究⁶⁾を参考にすると、HD 患者の QT 間隔分布は、後天性 QT 延長症候群患者の分布と非常によく似ている。このことは、HD 患者における QTc 延長は後天的要因による二次的なものであることを示唆している。

III. HD 患者における QT 間隔延長に関連する既知の因子

非透析患者の QT 間隔延長の危険因子を検討した 10 編の論文のシステマティックレビュー⁷⁾では、65 歳以上、心筋症の合併、高血圧症がそれぞれ QT 間隔延長の独立した強力な危険因子であることを示した。糖尿病は中等度の危険因子として挙げられている。日本透析医学会の統計調査を用いた研究⁸⁾では、平均年齢が、69.6 歳、高血圧は 86.7% に、心血管疾患を 23.8%、糖尿病は 50.6% に認められている。我が国の HD を受けている患

総 説

者における QTc の延長は、おそらくこれらの危険因子の重責によるものであることがわかる。一方近年、透析患者を対象とした薬剤性 QT 延長の研究が報告された⁹⁾。この中では、azithromycin, levofloxacin, ciprofloxacin, fluconazole, ondansetron, amiodarone, escitalopram といった抗菌薬や選択的セロトニン拮抗薬や抗不整脈薬や抗うつ薬などが高頻度に QT 延長とかかわることを報告している。残念ながら、日本透析医学会の統計調査では、これらの内服薬の調査は行っていない。

IV. MBD マーカーと QT 間隔延長

先ほども取り上げた、わが国の透析調査の研究⁸⁾では、MBD マーカーと QT 時間の関連を検証している。QT 間隔は透析前 Ca 値が 8.5 mg/dl 未満で急激に増加し、一方で高カルシウム血症との関連は見いだせていない。このことは、過去の研究から得られた血清 Ca 値と QT 時間延長の報告と何ら齟齬はない。興味深いのは、透析前の血清 P 値が 5 mg/dL より高値でも、低値でも QT 時間延長と関連することである。高リン血症は血管石灰

化および弁石灰化の危険因子であり¹⁰⁾、逆に低リン血症は栄養不良の危険因子である可能性があり、低栄養慢性炎症動脈硬化症候群¹¹⁾に関与し、ともに虚血性心筋症および非虚血性心筋症を合併することで、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある。しかしながら、この研究では、心血管合併症が無い対照患者に限定しても、同様の傾向が得られている。このことは、心筋症や低カルシウム血症を含む他の MBD マーカーとは独立して、P の異常が QT 間隔の延長に少なくとも部分的に関与している可能性が高い。残念ながら、血清リン値が、どのようなメカニズムで QT 時間の延長に寄与するかについては、明確な答えが出ていない。今後解明に向けた基礎研究、臨床研究が進むことに期待している。

V. おわりに

既知の因子ではない、血液透析患者に特有の因子が、QT 時間延長に関与する可能性は否めない。特に血清リン値の変動が、QT 時間を延長させる要因になっているかについては、今後の研究結果を待たなければならない。

【参考文献】

- 1) Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, Covic M, Botezan A, Ungureanu G, Goldsmith DJ: Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(12):2170-2177.
- 2) Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sato H, Nagata K, Shimada Y, Nojima Y, Iguchi K, Sugiyama T: Changes in QTc interval in long-term hemodialysis patients. *PloS one* 2019, 14(1):e0209297.
- 3) Lorincz I, Matyus J, Zilahi Z, Kun C, Karanyi Z, Kakuk G: QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10(6):1297-1302.
- 4) Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, Post WS, Guallar E, Nazarian S: The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014, 64(20):2111-2119.
- 5) Nitta K MI, Hanafusa N, Hoshino J, Taniguchi M, Joki N, Goto S, Abe M, Nakai S, Hasegawa T, Hamano T, Miura K, Wada A, Yamamoto K, Nakamoto H: 2019 Annual Dialysis Data Report, JSDT Renal Data Registry. (In Japanese except for abstract). *J Jpn Soc Dial Ther* 2020, 53:579.
- 6) Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T et al: The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *European heart journal* 2016, 37(18):1456-1464.
- 7) Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V: Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm* 2017, 39(1):16-25.
- 8) Sasaki S, Fujisaki K, Nishimura M, Nakano T, Abe M, Hanafusa N, Joki N: Association Between Disturbed Serum Phosphorus Levels and QT Interval Prolongation. *Kidney Int Rep* 2024, 9(6):1792-1801.
- 9) Wang V, Wang CL, Assimon MM, Pun PH, Winkelmayer WC, Flythe JE: Prescription and Dispensation of QT-Prolonging Medications in Individuals Receiving Hemodialysis. *JAMA Netw Open* 2024, 7(4):e248732.
- 10) Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, McCarron DA et al: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004, 43(3):572-579.
- 11) Stenvinkel P, Heimburger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international* 1999, 55(5):1899-1911.