

Optimal serum potassium concentrations in heart failure: an individual patient data meta-analysis

心不全における血清カリウムの至適範囲

Ono R, McMurray JJV, et al.

Eur Heart J. 2026. Online ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehag341

背景

心不全患者では神経体液性因子の活性化、腎機能障害、利尿薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)などの治療の影響によって血清カリウム(K)値の異常を来しやすい。これまで K 値異常が予後不良に関連することは報告されていたが、心不全全般における報告が主であり左室駆出率(LVEF)に分けた検討は十分にされておらず、LVEF が低下した心不全(HFrEF: LVEF \leq 40%)と保持された心不全(HFpEF: \geq 50%)で、K 値別における予後が異なるかどうか、またどの K 値範囲が最も安全であるかについては検討が行われていなかった。

方法

本研究は個別患者データを用いたメタ解析(IPD meta-analysis)であり、HFrEF を対象とした 7 つのランダム化比較試験(CHARM-Added, CHARM-Alternative, EMPHASIS-HF, ATMOSPHERE, PARADIGM-HF, DAPA-HF, GALACTIC-HF)と、HFpEF を対象とした 5 つの試験(CHARM-Preserved, I-Preserve, TOPCAT, Americas, PARAGON-HF, FINEARTS-HF)を統合解析した。対象患者は HFrEF 32,346 例、HFpEF 13,723 例の計 46,069 例であった。ベースラインの血清 K 値を 6 群 (<3.5 、 3.5 – <4.0 、 4.0 – <4.5 、 4.5 – <5.0 、 5.0 – <5.5 、 ≥ 5.5 mmol/L) に分類するとともに、restricted cubic spline を用いて連続変数で解析した。主要評価項目は全死亡であり、副次評価項目として心血管死、突然死、心不全死、非心血管死、心不全入院およびそれらの複合エンドポイントを評価した。血清 K の至適範囲を算出するため、(1)イベント率が最低値となる K 値、(2)ハザード比(HR)が最低値となる K 値、(3)二分再帰分割法(Binary Recursive Partitioning)から共通する K 値を算出した。

結果

平均観察期間は、HFrEF で 24.2 ヶ月、HFpEF で 36.8 ヶ月であった。HFrEF では、K 4.0 – <4.5 mmol/L に比較して、全死亡の調整 HR は K <3.5 mmol/L 1.49 (95%信頼区間 1.27–1.76)、K 3.5 – <4.0 mmol/L 1.07 (0.98–1.16)、K 4.5 – <5.0 mmol/L 0.94 (0.89–1.00)、K 5.0 – <5.5 mmol/L 0.96 (0.89–1.04)、K ≥ 5.5 mmol/L 1.02 (0.89–1.16)であった。血清 K 値と全死亡との関連は、連続変数にて Reverse J-Shaped (低 K ほど急峻に高いイベント率)を示した。全死亡において、最低イベント率の K 値は 4.4 mmol/L、最低 HR の K 値は 4.7 mmol/L、Binary Recursive Partitioning で算出した K 値は 3.7–5.0 mmol/L であった。他の副次評価項

目も非心血管死を除き同様の傾向を示した。HF_rEFにおける全評価項目に共通する血清Kの安全域は4.2–5.0 mmol/Lであった。

HF_pEFでは、K 4.0–<4.5 mmol/Lに比較して、全死亡の調整HRはK<3.5 mmol/L 1.14 (0.87–1.48), K 3.5–<4.0 mmol/L 1.07 (0.94–1.21), K 4.5–<5.0 mmol/L 1.03 (0.93–1.13), K 5.0–<5.5 mmol/L 1.05 (0.91–1.22), K ≥5.5 mmol/L 1.29 (0.96–1.74)であった。HF_pEFにおける血清K値と全死亡との関連は、連続変数にてFlatter U-Shapedを示し、全評価項目に共通する血清K値の安全域は4.2–5.1 mmol/Lであった。

結論

HF_rEFでは低K血症が強く予後不良と関連し、低K血症は避けるべきと考えられた。HF_rEFとHF_pEFの双方に共通する血清K値の安全域は、4.2–5.0 mmol/Lであった。

コメント

今回本研究の筆頭著者として、本論文の解説をさせていただく。背景に記載した通り、心不全におけるKと予後の関係は以前からU字型を示すことが知られていた。しかし近年、ARNIやMRAなどの心不全治療薬が広く使用されるようになる中で、「どの程度まで高K血症を許容できるのか」という点に加え、「臨床検査上は正常範囲とされるK値が、心不全患者においても本当に最適なのか」という疑問があった。特に低K血症については、単に3.5 mmol/L未満を避ければ十分なのか、それとも正常範囲内であってもより高いK値が望ましいのかは明らかではなく、临床上重要な課題であると考えていた。近年、POTCAST trial (N Engl J Med 2025;393:1979–1989)などを通じてKの重要性が改めて注目されており、そのような背景も本解析を行う動機の一つとなった。

本研究で特に重要な知見は、HF_rEFとHF_pEFでイベント曲線の形状は異なるものの、予後の観点からみた安全域がいずれも4.2–5.0 mmol/Lで一貫していたことである。HF_rEFではReverse J-shaped relationshipを示し、特に低K血症に伴うリスク上昇が顕著であった一方、HF_pEFではより緩やかなU-shaped relationshipを示した。また、同じK値で比較した場合でも、HF_pEFはHF_rEFより絶対的なイベント発生率が低く、K異常に対する脆弱性には両者で違いがある可能性が示唆された。さらに、従来の臨床検査における基準値では3.5 mmol/L未満が低K血症と定義されるが、本研究の結果からは心不全患者において4.0 mmol/L未満の段階から既にリスク上昇が認められ、実臨床では4.0 mmol/L未満を低K血症として捉える必要がある可能性が示された。一方で、しばしば治療介入の対象となるK5.0–5.5 mmol/Lについては、少なくとも明らかな予後悪化との関連は認められなかった。

今回の論文作成における共著者(世界的に心不全分野やK研究における権威)の先生方とのやりとりを含めた裏話もせっかくなので記したいと思う。まずKの正常値、低K血症、高K血症の定義に関して議論があった。本邦ではKの正常値は3.5–5.0 mmol/Lであ

るが、K 5.0–5.5 mmol/L については本当に“高 K 血症”なのであるだろうか？例えばイギリスの NICE ガイドラインでは、K 5.0–5.5 mmol/L は“High-normal”、すなわち正常域であり、5.5–6.0 mmol/L が“Mild hyperkalaemia”と定義されている。世界で K の正常域自体が異なるのである。また低 K 側については K < 4.0 mmol/L が感覚としては低 K 血症であるという意見が多く、“Is it time to produce evidence on targeting K to 4.0–5.5 mmol/L?” というやりとりがなされた。そのため著者らの見解としては、少なくとも「心不全患者の population」においては、K の正常域は従来よりも高めに見積もってもいいのではないかという考えである。

また、本研究における“optimal”という表現が適切であるかについても議論があった。本来、最適な K 濃度の範囲はより広い可能性があり、本研究で示した範囲を“optimal”と表現することに慎重な意見もあった。その際には、“non-dangerous”あるいは“safe”といった表現の方が適切ではないかとの意見も出されたため、初稿では“safe potassium level”という表現を用いた。最終的には European Heart Journal の Scientific Editing の過程で“optimal”が採用されたが、本研究で示したのは、あくまでイベント率やリスクが比較的低い範囲を推定した結果である。

本研究では 3 つの手法を用いて共通する領域から K 4.2–5.0 mmol/L という値を算出したが、この範囲が狭いと感じる方もいるかもしれない。しかし、本研究で示した範囲は、8 つの臨床アウトカムすべてにおいて良好な転帰と関連した共通領域を示したものである。したがって、個々のアウトカムに着目した場合には、より広い範囲が許容される可能性がある。実際、HFrEF 患者における全死亡では、良好な転帰と関連する範囲は血清 K 3.7–5.0 mmol/L であり、共通領域よりも広がった。一方で、イベント率や HR が最も低くなる血清 K は、多くの解析において概ね 4.4–4.9 mmol/L 付近に集中していた。このことから、特に血清 K 4 mmol/L 台後半は、HFrEF および HFpEF のいずれにおいても比較的安定したリスクプロファイルを示す領域である可能性が示唆される。

本研究の限界として、RCT データを用いた IPD meta-analysis であるものの、本解析自体は観察研究であり、最も予後が良好であった K 濃度範囲に実際に維持することで転帰が改善するかどうかを証明するものではない。そのため、この仮説を検証するためには、POTCAST trial のような介入研究が必要である。また、本研究結果を POTCAST trial と比較する際には、K 測定法の違いに注意が必要である。POTCAST trial では血漿(plasma)K が用いられたのに対し、本研究では血清(serum)K を評価した。一般に血清 K は凝固過程での K 放出の影響により、血漿 K より約 0.1–0.4 mmol/L 高値を示すことが知られている。仮にその差を平均 0.2 mmol/L とすると、POTCAST trial で目標範囲とされた血漿 K 4.5–5.0 mmol/L は、血清 K では約 4.7–5.2 mmol/L に相当する。したがって、POTCAST trial の結果を解釈あるいは本研究結果と比較する際には、血清 K と血漿 K の違いを考慮する必要がある。