

不整脈原性右室心筋症における心不全の臨床像とその危険因子に関する研究

木村義隆* 野田 崇 草野研吾

心不全は不整脈原性右室心筋症 (ARVC) における重要な死因の一つであり, 本研究の目的は ARVC における心不全の臨床的特徴とその危険因子を明らかにすることである. 対象は 113 例の ARVC 患者 (男性 85 例, 平均年齢 44 ± 15 歳) で, 中央値 10 年の観察期間中 29 人 (26%) に心不全入院を認めた. 心不全入院ありの群は認めなかった群に比べ心死亡率は約 10 倍であり (48% vs. 4.7%, $p < 0.0001$), 左室・右室駆出率が有意に低く (左室駆出率, 45 ± 15 vs. $54 \pm 13\%$, $p = 0.001$; 右室駆出率, 26 ± 10 vs. $33 \pm 11\%$, $p = 0.003$), I 度房室ブロックおよびイプシロン波を有意に高率に認めた (I 度房室ブロック, 48% vs. 13%, $p = 0.0001$; イプシロン波, 34% vs. 14%, $p = 0.02$). 多変量解析では I 度房室ブロックが独立した心不全入院の危険因子であった (ハザード比 4.24, $p = 0.0011$). 以上の結果から, ARVC 患者において心不全入院は臨床経過の増悪と関連し, I 度房室ブロックが重要な危険因子であることが示された.

(心電図, 2020, 40:197-206)

I .はじめに

不整脈原性右室心筋症 (ARVC) は主に右室優位の機能障害をきたし, 心筋の脂肪線維変性を病理学的特徴とする, 進行性の心筋症である^{1)~3)}. 臨床的には特に心室性不整脈, 突然死, 心不全が問題となる.

そのなかでも, 心不全は ARVC の約 20% に発症すると報告され, 死亡原因の 60% をも占める⁴⁾. 近年, われわれは, 本邦においても心不全が ARVC における重要な死因であることを報告した⁵⁾. 抗不整脈薬, カテーテルアブレーションや植込み型除細動器 (ICD) などの突然死の予防治療の発展により, 相対的に心不全の重要性が高まっているといえるかもしれない^{6)~8)}. しかしながら, ARVC における心不全の臨床的特徴やその危険因子についての報告はこれらまで十分になされていないため, 本研究ではこれらを明らかにすることを目的とした.

Keywords

- 不整脈原性右室心筋症
- 心不全
- I 度房室ブロック

国立循環器病研究センター心臓血管内科
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6番1号)
*は責任者を示す

Risk Factors Associated with Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
Yoshitaka Kimura, Takashi Noda, Kengo Kusano

2020年1月27日 原稿受領 / 2020年5月27日 掲載承認

II. 方 法

1. 対象

ARVCと診断され、国立循環器病研究センターでフォローアップをうけた連続114例を対象とした。全例が発端者または孤発例であった。2010年以前の旧診断基準で診断された患者においては、診療録をもとに新診断基準を用いて再診断を行った⁹⁾。ARVCの診断は、大基準を2項目以上、大基準1項目および小基準2項目、小基準4項目以上を満たす場合を「確定」、大基準1項目および小基準1項目、または小基準3項目を満たす場合を「境界域」、大基準1項目のみまたは小基準2項目を満たす場合を「疑い」とした⁹⁾。100例(88%)が「確定」、13例(11%)が「境界域」、1例が「疑い」であり、この「疑い」の例は本研究の対象より除外した。

2. 臨床評価

患者の診療歴、突然死の家族歴、身体所見、標準12誘導心電図、24時間Holter心電図、加算平均心電図、経胸壁心エコーなどの項目の評価を行った。P波幅、PR間隔はII誘導で測定した。PR間隔はP波の開始点(TP間の等電位線とP波の振幅の開始点との交点)からPR間の最終点(PR部分とQRS波の振幅の開始点との交点)までと定義した¹⁰⁾。QRS波幅は主にV₆誘導で計測した。I度房室ブロックはPR間隔の200ms以上の延長(200msちょうどは含まない)と定義した。イブシロン波は、右前胸部誘導でST部分においてQRS波とは別に認める低振幅の波と定義した¹¹⁾。

全例において、造影心臓MRI(54例)、心プールシンチ(46例)または右室造影(96例)のうち、最低一つが施行された。左室機能は経胸壁心エコーによって評価し、左室駆出率(LVEF)が45%以下の場合を左室浸潤ありとした。右室の局所的壁運動異常(無収縮、瘤、収縮能低下)の有無は、造影心臓MRIまたは右室造影にて評価し、右室駆出率(RVEF)は造影心臓MRIまたは心プールシンチによって評価を行った。その結果、全113例中109例(96例)で

RVEFの評価が可能であった。

心筋生検は74例にて行われ、経静脈的アプローチによって主に右室側心室中隔より採取した。新診断基準で定める残存心筋の程度(割合)は、Masson's trichrome染色が施された検体をデジタル顕微鏡(Aperio Scanscope, Aperio Technology社, Vista, CA, USA)で観察し算出した¹²⁾。また遺伝子検査は13例において施行された。

3. エンドポイント

致死性不整脈は突然死、心室細動(VF)、持続性心室頻拍(VT)、ICDの適切作動の複合イベントとした。心不全入院は、突然または緩徐にNYHA IIIまたはIV度の心不全症状をきたし、予期せぬ入院をしたものと定義した。また、VT、VFが明らかに心不全増悪の原因とみなされる場合は心不全入院の項目から除外した。心臓死は心臓突然死(突然に、もしくは症状の発現から1時間以内に起きた死亡)、心不全死および心移植の複合イベントとした。心房不整脈は心房細動、心房頻拍および心房静止のいずれかを認めた場合、陽性とみなした。

III. 結 果

1. 患者背景

対象となった113例のARVC患者の患者背景を表1に示す。男性が多く(85例, 75%)、診断時の平均年齢は44±15歳で、75例(66%)がVTの既往を有していた。平均のLVEFおよびRVEFはそれぞれ52±14%、31±11%であった。

2. 経過観察中の心イベント

中央値10.0年(四分位数範囲5.2~15.7年)の観察期間中、18例が心臓死または心臓移植を必要とし、うち7例は心臓突然死、8例は心不全死、1例は心筋梗塞による死亡、2例は心不全の進行による心移植であった。

心不全入院は29例(26%)で認められ、全症例で右心不全優位あるいは両心不全の臨床徴候を示した。心不全の型(右心不全、左心不全または両心不全)は、カルテ記録と胸部X線写真、血液検査所見

表1 患者背景

	全体	心不全入院あり	心不全入院なし	p値
症例数	113	29(26%)	84(74%)	
男性	85(75%)	19(66%)	66(79%)	0.16
診断時年齢(歳)	44 ± 15	46 ± 14	43 ± 15	0.37
体表面積	1.65 ± 0.17	1.63 ± 0.22	1.66 ± 0.15	0.32
ARVCまたは突然死の家族歴	18(16%)	3(10%)	15(18%)	0.56
VT/VFの既往	75(66%)	15(52%)	60(71%)	0.07
新診断基準				0.82
確定	100(88%)	26(90%)	74(88%)	
境界域	13(12%)	3(10%)	10(12%)	
NYHA分類				0.0001
I	87(77%)	14(48%)	73(87%)	
II	23(20%)	13(45%)	10(12%)	
III	3(3%)	2(7%)	1(1%)	
診断時症状				
症状なし	7(6%)	2(7%)	5(6%)	0.86
動悸	73(65%)	12(41%)	61(73%)	0.003
失神	41(36%)	11(38%)	30(36%)	0.83
胸部不快感	21(19%)	1(3%)	20(24%)	0.02
下腿浮腫	16(14%)	12(41%)	4(5%)	<0.0001
息切れ	14(12%)	9(31%)	5(6%)	0.0004
心電図所見				
I度房室ブロック	25(24%)	14(48%)	11(13%)	<0.0001
QRS幅(ms)	105 ± 25	110 ± 30	103 ± 24	0.23
完全右脚ブロック	26(23%)	8(28%)	18(21%)	0.61
イプシロン波	22(19%)	10(34%)	12(14%)	0.02
前胸部誘導でのT波陰転化	73(65%)	20(69%)	53(63%)	0.66
加算平均心電図陽性(74例)	68(92%)	16(94%)	52(91%)	1.00
心エコー図検査				
左室拡張末期径(mm)	48 ± 6	49 ± 8	47 ± 5	0.25
左室収縮末期径(mm)	33 ± 8	36 ± 10	32 ± 7	0.03
左室駆出率(%)	52 ± 14	45 ± 15	54 ± 13	0.001
左室浸潤	30(27%)	13(45%)	17(20%)	0.01
中等度以上の三尖弁逆流	23(20%)	9(31%)	14(17%)	0.11
下大静脈径(mm)	18.7 ± 6.0	20.0 ± 6.7	18.1 ± 5.6	0.23
心臓MRI(58例)/核医学検査(50例)				
右室駆出率(%)	31 ± 11	26 ± 10	33 ± 11	0.003
右室造影(106例)				
右室無収縮・瘤	76(72%)	21(78%)	55(71%)	0.62

をもとに診断した。心不全入院の有無により患者背景を比較すると、心電図では、心不全入院ありの群においてI度房室ブロックとイプシロン波の陽性率が有意に高かった[I度房室ブロック, 14/29(48%) vs. 11/84(13%), $p < 0.0001$; イプシロン波, 10/29

(34%) vs. 12/84(14%), $p = 0.02$]. また、心不全入院ありの群において、LVEFおよびRVEFがそれぞれ有意に低値であった[LVEF, 45 ± 15 vs. 54 ± 13%, $p = 0.001$; RVEF, 26 ± 10 vs. 33 ± 11%, $p = 0.003$](表1)。心不全入院ありの群で診断時「境

表2 Cox回帰解析による心不全入院の危険因子の検討

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% 信頼区間	p値	ハザード比	95% 信頼区間	p値
臨床所見						
診断時年齢(1歳↑)	1.03	0.99-1.06	0.089			
女性	2.05	0.91-4.35	0.081			
体表面積	1.02	0.99-1.05	0.117			
心電図所見						
I度房室ブロック	4.01	1.74-9.72	0.001	4.24	1.79-10.47	0.001
QRS幅	1.01	0.99-1.02	0.438			
完全右脚ブロック	1.19	0.49-2.59	0.684			
イプシロン波	1.73	0.77-3.67	0.176			
前胸部誘導でのT波陰転化	1.37	0.64-3.18	0.427			
心機能						
左室駆出率(1%↑)	1.04	1.01-1.06	0.004	1.03	0.99-1.06	0.052
右室駆出率(1%↑)	1.09	1.04-1.12	0.001	1.07	1.02-1.11	0.003
三尖弁閉鎖不全	2.22	0.95-4.82	0.065			
下大静脈径(1mm↑)	1.02	0.95-1.10	0.501			

界域」であった全3例は、心不全入院時には「確定」の診断基準を満たしており、経過中に一度でも心不全死亡をきたした症例は、その後の心死亡の確率が約10倍に上昇していた[14/29(48%) vs. 4/84(4.7%), $p < 0.0001$].

多変量Cox回帰解析では、I度房室ブロックが心不全入院の最も強力な危険因子であった(ハザード比4.24, 95%信頼区間1.79~10.47, $p = 0.001$, 表2).

3. I度房室ブロックをもつARVC患者の特徴

上記より、I度房室ブロックがARVCの心不全のリスク上昇にかかわることが示されたため、I度房室ブロックに注目して、さらに解析を行った。I度房室ブロックはフォローアップ開始時には25例(24%)に認められた。すでに心房性不整脈をきたしていた9例(心房細動5例、心房頻拍2例、心房静止2例)を除く104例において、I度房室ブロックの有無により、臨床背景を比較したところ、ARVCの診断時年齢、突然死の家族歴、VT/VFの既往、LVEF、RVEFには有意差を認めなかった(表3)。一方で心電図所見では、I度房室ブロックありの群において、QRS幅が広く(119 ± 29 vs. 100 ± 22 msec,

$p < 0.0005$), 完全右脚ブロックの頻度が高く(52% vs. 15%, $p = 0.0003$), イプシロン波の陽性率が高かった(40% vs. 13%, $p = 0.007$)。EPSではAH間隔には有意差がなかったが、HV間隔はI度房室ブロックありの群で有意に延長していた(47 ± 6 vs. 40 ± 6 msec, $p < 0.01$)(表4)。さらに、病理学的検討を行った69例では、I度房室ブロックありの群において、残存心筋の割合が有意に低下していた($45 \pm 24\%$ vs. $56 \pm 17\%$, $p = 0.042$)(表4)。

4. I度房室ブロック患者の予後

フォローアップ期間中に50例(48%)がVTに対するカテーテルアブレーションを受け、45例(44%)にペースメーカー、ICDまたはCRTDの植込みがなされた(表4)。診断からICDの植込みまでの期間の中央値は2.4ヵ月であり、また1次予防目的の植込みは9例において行われた。これらの治療を受けた割合は、I度房室ブロックの有無で有意差はなかった。また、フォロー開始時にI度房室ブロックを認めなかった79例中17例が経過中にI度房室ブロックをきたしたが、一方で両群とも完全房室ブロックを認めることはなかった。

表3 I度房室ブロックの有無による患者背景の比較(1)

	ベースラインでのPR間隔		p値
	>200 msec	≤ 200 msec	
症例数	25(24%)	79(76%)	
男性	20(80%)	57(72%)	0.43
診断時年齢(歳)	47 ± 14	42 ± 15	0.14
フォローアップ開始時所見			
体表面積	1.68 ± 0.19	1.65 ± 0.16	0.32
ARVC または突然死の家族歴	4(16%)	12(15%)	0.92
VT/VF の既往	19(76%)	51(65%)	0.28
新診断基準 確定 / 境界域	22(88%) / 3(12%)	71(90%) / 8(10%)	0.79
NYHA 分類			0.007
I	15(60%)	68(86%)	
II	10(40%)	9(11%)	
III	0(0%)	2(3%)	
診断時症状			
症状なし	1(4%)	6(8%)	0.51
動悸	16(64%)	53(67%)	0.78
失神	8(32%)	28(35%)	0.75
胸部不快感	7(28%)	13(16%)	0.22
下腿浮腫	4(16%)	8(10%)	0.44
息切れ	5(20%)	5(6%)	0.06
ECG findings			
P波時間(msec)	130 ± 15	107 ± 14	<0.0001
PR間隔(msec)	234 ± 32	169 ± 21	<0.0001
QRS幅(msec)	119 ± 29	100 ± 22	<0.0005
完全右脚ブロック	13(52%)	12(15%)	0.0003
イpsilon波	10(40%)	10(13%)	0.007
前胸部誘導でのT波陰転化	17(68%)	50(63%)	0.67
加算平均心電図陽性	9(100%)	54(90%)	1.00
心エコー図検査			
左室拡張末期径(mm)	48 ± 7	47 ± 6	0.47
左室収縮末期径(mm)	33 ± 8	33 ± 8	0.66
左室駆出率(%)	52 ± 15	51 ± 14	0.91
左室浸潤	6(24%)	22(28%)	0.70
中等度以上の三尖弁逆流	1(4%)	17(22%)	0.07
下大静脈径(mm)	17.4 ± 6.3	18.5 ± 5.8	0.45
心臓MRI(54例) / 核医学検査(46例)			
右室駆出率(%)	31 ± 11	31 ± 11	0.95
右室造影(96例)			
右室無収縮・瘤	17(74%)	51(70%)	0.71

表 4 I 度房室ブロックの有無による患者背景の比較 (2)

	ベースラインでの PR 間隔		p 値
	>200 msec	≤200 msec	
電気生理学的検査 (92 例)			
AA 間隔 (msec)	868 ± 156	922 ± 180	0.27
AH 間隔 (msec)	104 ± 27	93 ± 29	0.17
HV 間隔 (msec)	47 ± 6	40 ± 6	<0.01
VT 誘発陽性	16 (70%)	45 (65%)	0.70
病理所見 (69 例)			
残存心筋の割合 (%)	45 ± 24	56 ± 17	0.042
最終フォローアップ時所見			
薬物加療			
β 遮断薬	12 (48%)	50 (63%)	0.18
ACE 阻害薬 / ARB	12 (48%)	26 (33%)	0.18
利尿薬	10 (40%)	22 (28%)	0.27
アミオダロン	12 (48%)	25 (32%)	0.14
ソタロール	5 (20%)	19 (24%)	0.67
VT アブレーション	14 (56%)	36 (46%)	0.36
デバイス治療			
ペースメーカー	1 (4%)	2 (3%)	0.70
ICD	8 (32%)	31 (39%)	0.51
CRTD	1 (4%)	2 (3%)	0.71

また、ペースメーカーがある症例では I 度房室ブロックにより心室ペースング率が上昇する可能性があり、心不全の原因ともなりうることから、心室ペースング率を調査した。その結果、ペースメーカー、ICD または CRTD を留置された全 45 例中 36 例では観察期間中の心室ペースング率は 1% 未満であり、逆に 50% 以上であったものは 4 例のみであった (うち 2 例は両心室ペースング)。

Kaplan-Meier 解析では I 度房室ブロックの有無により心死亡、致死性不整脈、心房不整脈の発症率に有意差を認めなかった (図 A~C)。一方で、心不全入院は I 度房室ブロックありの群で有意に多く認められた (56% vs. 11%, Log-rank, $p = 0.0006$, 図 D)。さらに、RVEF が比較的保たれた (RVEF 40% 以上) 23 例においても、I 度房室ブロックありの群で心不全入院が有意に多かった (Log-rank, $p = 0.034$)。

IV. 考 察

本研究は、ARVC における心不全の臨床的特徴とその危険因子について明らかにした、初めての研究である。心不全入院は中央値 10 年の観察期間で約 4 分の 1 の症例に認められ、一度認めると、その後の心死亡のリスクは約 10 倍に増大していた。そして、I 度房室ブロックが心不全入院の独立した危険因子であり、この結果は RVEF が比較的保たれた症例においても同様であった。

1. 健常者や他心疾患における I 度房室ブロックの意義

I 度房室ブロックの臨床的意義に関しては、これまである程度の報告がみられる。Framingham Heart Study では、7,000 人以上の健常者を対象とし、I 度房室ブロックは 1.6% に認められ、心房細動、ペースメーカー植込み、全死亡が有意に多かった¹⁰⁾。高齢者を対象とした Health ABC study では、I 度

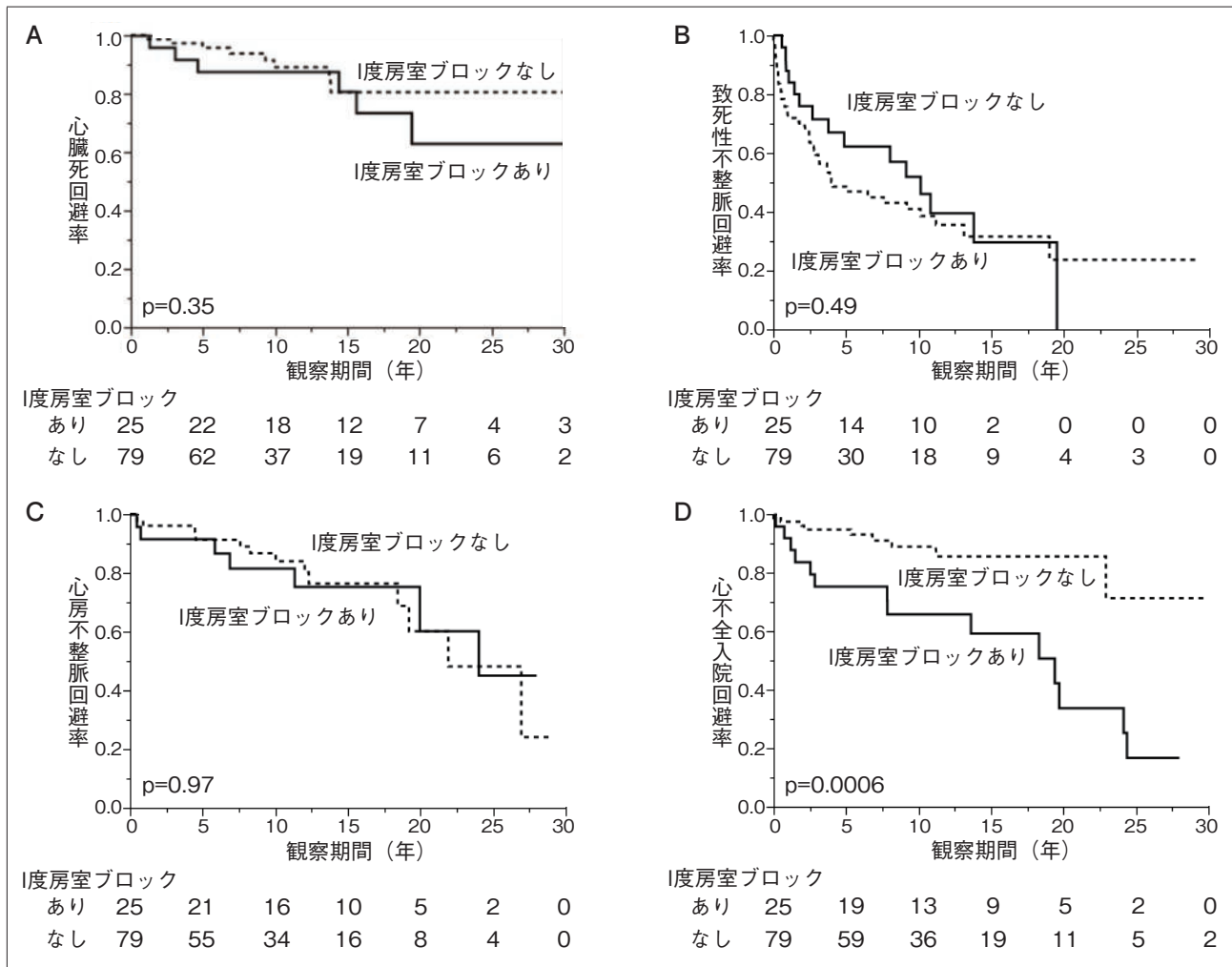


図 I度房室ブロックの有無による各心イベント回避率のKaplan-Meier曲線

A: 心死亡, B: 致死性不整脈, C: 心房不整脈, D: 心不全入院.

房室ブロックは12%に認められ、心不全と心房細動の発症増加と関連していた¹³⁾。また、高血圧¹⁴⁾、冠動脈疾患¹⁵⁾、心不全の既往のある患者¹⁶⁾を対象とした研究でも、それぞれI度房室ブロックが何らかの心イベントの危険因子であったと報告されている。さらに興味深いことには、Brugada症候群において、I度房室ブロックは致死性不整脈発症のリスク上昇と関連していた¹⁷⁾。I度房室ブロックの臨床的意義を考える際、この心電図所見は加齢とともに増加することに留意しなければならないが、高齢者を限定とした研究や様々な心疾患患者における心血管系のイベントとの関連が複数報告され、単に良性

の所見と言い切ることは難しい。

2. ARVC患者におけるI度房室ブロックの臨床的重要性

1982年のMarcusによる最初のARVCに関する24例の症例報告において、7例がPR間隔は200 msec、またはそれ以上に延長していた¹⁾。また、2009年のSteriotisらによる報告では、I度房室ブロックが疾患の進行と関連があった¹⁸⁾。一方で、2014年にPhilipsらが報告した、ARVCと心臓サルコイドーシスの臨床的特徴を比較した研究では、42例のARVC患者全例においてI度房室ブロックを認めなかったという¹⁹⁾。このように、ARVCにお

ける I 度房室ブロックに関しては報告によりばらつきがあるが、特に近年の ARVC の報告においては、診断基準の改定や遺伝子検査によって、より早期の段階で ARVC の診断が可能となっており、患者背景に相違がある可能性を考慮する必要がある。

次に、I 度房室ブロックが心不全入院のリスク上昇と関連していた原因について考察する。最も考えやすいものは、I 度房室ブロックは、ARVC の病期の進行度を反映しているものと考えられる。右房、房室結節、His-Purkinje 系のいずれに伝導遅延が存在しても I 度房室ブロックが生じうるが、ARVC においては三尖弁閉鎖不全を高率に合併した右房負荷、右房拡大が PR 間隔延長として認められやすいと考えられ、左心系主体の心疾患と比べ、I 度房室ブロックが病期の進行度を鋭敏に表すのかもしれない。さらに本研究においては、I 度房室ブロックの症例では、P 波間隔だけでなく HV 間隔も有意に延長し、完全右脚ブロックやイプシロン波もより高率に認められた。また、組織学的検討でも、残存心筋の割合はより低率であった。すなわち、ARVC における I 度房室ブロックは、右房負荷のみならず心室の高度な障害をも示唆している。

次に考えられる原因として、房室伝導時間延長による循環動態への負の影響が、ARVC ではより強調される可能性がある。一般に PR 間隔が延長している患者では心房の脱分極が心室の収縮の直後に生じるため、房室弁が十分に開いておらず、心房や静脈系に逆流することとなる^{20)~22)}。ARVC では右心の収縮力が低下した状態にあり、PR 延長による右房・大静脈への逆流と、その結果生じる右心室の充満圧の低下は、ARVC の循環動態にさらに不利に働くと考えられる。

また、PR 間隔の延長がみられる患者では、 β 遮断薬の導入や増量がためられる症例や、右室ペースメーカ導入後の症例が一定数いると考えられ、これが他の疾患における PR 間隔延長例の心イベント増加の原因としてこれまで考察されている。しかし、本研究では、I 度房室ブロックの有無において、

β 遮断薬やペースメーカ導入後の症例であっても、大部分の症例でペースメーカ導入後のペースメーカ導入率は非常に低かった。

3. 本研究の限界

本研究は単施設の後向き観察研究である。したがって、フォローアップ期間中にカテーテルアブレーションや ICD 植込み、また薬物治療の変更がなされた症例が多数存在する。本研究では I 度房室ブロックの有無により致死性不整脈の発症に差がなかったが、これらの治療が多数行われていたことが結果に影響していた可能性がある。また、本研究を行った時点では 13 名しか遺伝子検査が施行されておらず、遺伝子異常と I 度房室ブロックとの関連については、さらなる検討が必要である。

V. 結 論

本研究では、ARVC 患者において、一度心不全を発症するとその後の経過が非常に不良であること、I 度房室ブロックが心不全入院の発症と有意に相関することを明らかにした。近年の抗不整脈治療の進展により、致死性不整脈、心臓突然死の予防が積極的になされている現在、心不全の発症にもよりいっそうの注意が必要である。特に、I 度房室ブロックを呈する ARVC 患者では、より厳重なフォローアップが必要と考えられる。

付記

本稿は、第 23 回日本不整脈心電学会学術奨励賞優秀賞を受賞した論文をもとに、総説としてまとめたものである。なお、図については、受賞論文より引用させていただいた。

受賞論文

Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S,

Shimokawa H, Kusano K : Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : What are the risk factors? *Int. J. Cardiol*, 2017 ; 241 : 288-294

〔文 献〕

- 1) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. : Right ventricular dysplasia : a report of 24 adult cases. *Circulation*, 1982 ; 65 : 384-398
- 2) Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. : Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*, 1988 ; 318 : 129-133
- 3) Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*, 1996 ; 94 : 983-991
- 4) Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. : Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1879-1884
- 5) Kimura Y, Noda T, Otsuka Y, et al. : Potentially Lethal Ventricular Arrhythmias and Heart Failure in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC : Clinical Electrophysiology*, 2016 ; 2 : 546-555
- 6) Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*, 2009 ; 373 : 1289-1300
- 7) Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. : Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy : arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 2011 ; 4 : 478-485
- 8) Roguin A, Bomma CS, Nasir K, et al. : Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004 ; 43 : 1843-1852
- 9) Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. : Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010 ; 121 : 1533-1541
- 10) Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. : Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *Jama*, 2009 ; 301 : 2571-2577
- 11) Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. : Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity : a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1527-1534
- 12) Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. : Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy : accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovascular imaging*, 2013 ; 6 : 587-596
- 13) Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. : Health A and Body Composition S. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults : the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 2013 ; 6 : 84-90
- 14) Uhm JS, Shim J, Wi J, et al. : First-degree atrioventricular block is associated with advanced atrioventricular block, atrial fibrillation and left ventricular dysfunction in patients with hypertension. *J Hypertens*, 2014 ; 32 : 1115-1120 ; discussion 1120.
- 15) Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, et al. : First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease : data from the Heart and Soul Study. *European heart journal*, 2011 ; 32 : 1875-1880
- 16) Park SJ, On YK, Byeon K, et al. : Short- and long-term outcomes depending on electrical dyssynchrony markers in patients presenting with acute heart failure : clinical implication of the first-degree atrioventricular block and QRS prolongation from the Korean Heart Failure registry. *Am Heart J*, 2013 ; 165 : 57-64 e2
- 17) Maury P, Rollin A, Sacher F, et al. : Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *The American journal of cardiology*, 2013 ; 112 : 1384-1389
- 18) Steriotis AK, Bauce B, Daliento L, et al. : Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 2009 ; 103 : 1302-1308
- 19) Philips B, Madhavan S, James CA, et al. : Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis : distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 2014 ; 7 : 230-236
- 20) Kruse I, Arnman K, Conradson TB, et al. : A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Circulation*, 1982 ; 65 : 846-855
- 21) Kim YH, O'Nunain S, Trouton T, et al. : Pseudo-pacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Journal of cardiovascular electrophysiology*,

1993 ; 4 : 178-182

22) Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, et al. : First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations,

indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. J Interv Card Electrophysiol, 2006 ; 17 : 139-152

Risk Factors Associated with Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Yoshitaka Kimura, Takashi Noda, Kengo Kusano

Division of Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

Heart failure (HF) is a major cause of death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). The purpose of this study was to elucidate the clinical impact and risk factors of HF in patients with ARVC. We evaluated cardiac adverse outcomes including HF in 113 consecutive patients with ARVC (85 men, mean age : 44 ± 15 years). During a median follow-up of 10.0 years (interquartile range : 5.2 to 15.7 years), 29 patients (26%) were hospitalized for progressive HF. Patients with one or more episodes of HF hospitalization had about a 10-fold increased incidence of cardiac death (48% vs. 4.7%, $p < 0.0001$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) and right ventricular ejection fraction (RVEF) were significantly lower in patients with HF hospitalization than in patients without HF hospitalization (LVEF, 45 ± 15 vs. $54 \pm 13\%$, $p = 0.001$; RVEF, 26 ± 10 vs. $33 \pm 11\%$, $p = 0.003$, respectively). Regarding the ECG findings, the prevalence of first-degree atrioventricular block (AVB) and epsilon waves were significantly higher in patients with HF hospitalization than in those without HF hospitalization (first-degree AVB, 48% vs. 13%, $p < 0.0001$; epsilon waves, 34% vs. 14%, $p = 0.02$). In multivariate analysis, first-degree AVB at baseline was the strongest independent risk factor for HF hospitalization in patients with ARVC (hazard ratio 4.24, $p = 0.0011$). In conclusion, HF hospitalization has a significant relation with malignant clinical course in ARVC patients.

Keywords : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Heart failure, First-degree Atrioventricular block