HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肥大型心筋症患者におけるMRストレイン解析を用いた局所心筋収縮能不均一性の評価、及び心筋線維化との関連性についての研究
Author(s)	坂本, 圭太
Description	配架番号：2381
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13002号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13002
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72130
Type	doctoral thesis
File Information	Keita_Sakamoto.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

肥大型心筋症患者における MR ストレイン解析を用いた局所心筋収縮能不均一性の評価、及び心筋線維化との関連性についての研究

(Heterogenous regional abnormalities detected by strain-encoded MRI in relation to fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients)

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

坂　本　圭　太

学　位　論　文

肥大型心筋症患者における MR ストレイン解析を用いた局所心筋収縮能不均一性の評価、及び心筋線維化との関連性についての研究

(Heterogenous regional abnormalities detected by strain-encoded MRI in relation to fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients)

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

坂　本　圭　太

目次

発表論文目録および学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 頁

緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 頁

略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 頁

第 1 章
MR ストレイン解析による肥大型心筋症と高血圧性心筋症との比較

対象 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 頁

方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 頁

結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16 頁

考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19 頁

第 2 章
MR ストレイン解析を用いた HCM における左室局所収縮能不均一性の評価と
遅延造影と関連させたリスク指標としての有用性の検討

対象 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20 頁

方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20 頁

結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23 頁

考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28 頁

総括および結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31 頁

謝辞 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33 頁

引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34 頁

発表論文目録および参考論文目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

１．Keita Sakamoto, Noriko Oyama-Manabe, Osamu Manabe, Tadao Aikawa, Yasuka Kikuchi, Harue Sasai-Masuko, Masanao Naya, Kohsuke Kudo, Fumi Kato, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato
‘Heterogeneity of longitudinal and circumferential contraction in relation to late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserverd left ventricular ejection fraction’
Japanese Journal of Radiology. Epub ahead of print.

The final publication is available at link.springer.com
(http://link.springer.com/article/10.1007/s11604-017-0700-5)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

１．　Keita Sakamoto, Noriko Oyama-Manabe, Osamu Manabe, Masanao Naya, Hiroyuki Sugimori, Kohsuke Kudo, Hiroki Shirato
‘Evaluation of myocardial heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy with strain encoded MRI’
The 20th Asian Oceanian Congress of Radiology, Kobe, 2014.9.24-28.

緒言

１．　背景

肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy: HCM)は、病理学的には心筋の錯綜配列と不均一な線維化が特徴であり、左室収縮能の異常を来す[1]。肥大型心筋症では、左室収縮能の指標である左室駆出率が保たれている患者においても、局所的な左室壁運動の異常を呈することがある。

心臓MRIは一般的には心臓の形態学的な評価、シネMRIによる壁運動の評価に用いられている。HCMをはじめとする非虚血性心筋症の診断には心臓MRIが有用とされている[2]。心臓MRIでは、ガドリニウム造影剤を投与後10分以上経過した平衡状態時に撮像することによって遅延造影(late gadolinium enhancement: LGE)像を得ることができる。細胞外液移行型造影剤であるガドリニウムは血液から細胞外液へ非特異的に移行するのが特徴であるが、造影剤投与後一定時間経過すると血液と細胞外液の造影濃度は平衡状態に達し、この時点で撮像された心筋の遅延造影所見はMRI造影剤の分布容積、すなわち心筋内の細胞外液分画を反映する。心筋の壊死により細胞膜が障害されている部位や線維化により間質が増加している部位では、正常心筋部と比べて相対的に多くの造影剤が分布するため、造影剤のT1短縮効果により、障害された心筋が高信号を呈し、障害心筋を非侵襲的に検出することが可能である[3]。HCMにおいては、心筋細胞周囲へのコラーゲン線維の蓄積によって生じる間質の線維化(interstitial fibrosis)と、心筋細胞が脱落した部位を埋める形で生じる瘢痕性の線維化(replacement fibrosis)が生じる[4]。遅延造影像では造影効果を示す部位として両者が反映されるが、瘢痕性の線維化はより強い造影効果を示す[5]。

心臓の局所的な壁運動の評価法としてはストレイン解析が用いられている。ストレインとは心臓の伸び縮みの指標であり、局所の長さの変化率として計算され、ピークストレインは負の値を取る。長軸方向のストレイン(longitudinal strain: LS)と円周方向のストレイン(circumferential strain: CS)はそれぞれ長軸、円周方向の2点間距離の変化率として定義される。虚血性心疾患、心不全、肥大型心筋症を対象にストレインを用いた研究が報告されている[6-8]。MRIによるストレイン解析の方法としてはタギング法が用いられてきたが、撮像時間が長く、画像解析に手間と時間がかかるといった欠点があった[9]。近年、Osmanらによって提唱されたstrain-encoded (SENC) MRI[10]という手法により、より短い撮像時間での局所的な壁運動の評価が可能となった。この手法では左室長軸方向、円周方向でのストレインを客観的に評価することが可能である。SENC MRIでは、数心拍分の撮像時間を必要としておりその間の息止めが必要であるが、fast SENC MRIというさらに高速化した撮像により一心拍内での撮像が可能となり、息止めも不要となった[11]。

fast SENC MRI では、High-tuning frequency と Low-tuning frequency という 2 つの条件での撮像を交互に行い、心筋に正弦波縞パターンを標識し、その変化を周波数の差として捉え、それらの画像から心筋の局所のストレインを直接数値化した画像が得られる（図 1)。

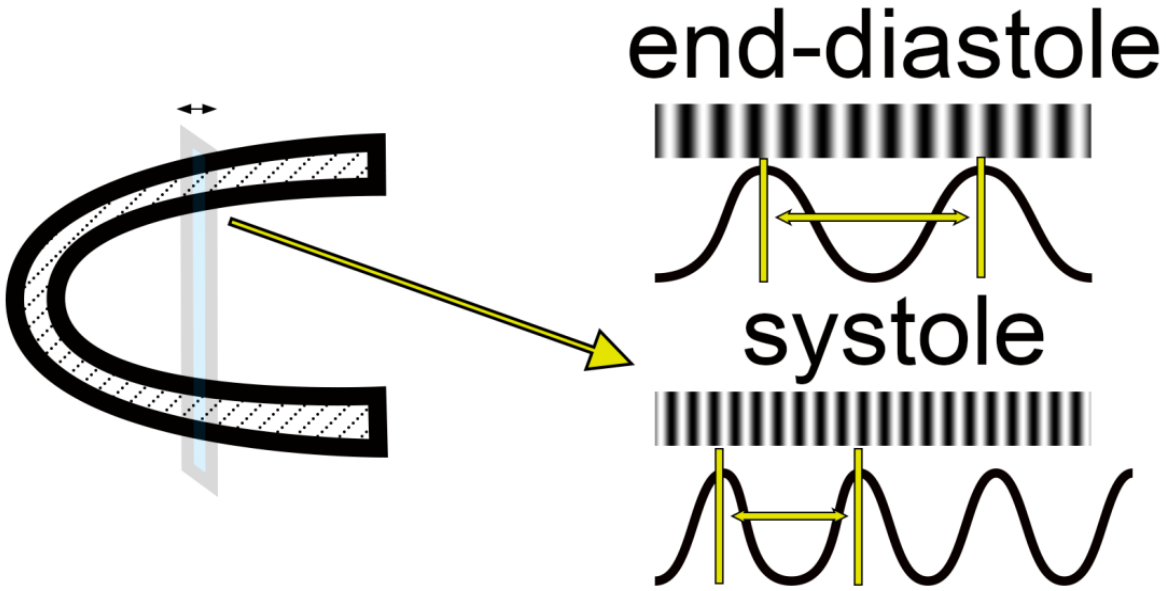

図1：fast SENC MRIの原理：
スライス断面の心筋に対して正弦波縞パターンの標識を付加し、拡張末期(end-diastole)と収縮期(systole)との間で生じるパターンの変化から局所のストレインが求められる。

fast SENC MRI では、短軸像からは長軸方向のストレインの評価、四腔断面像からは円周方向のストレインが評価される（図 2)。

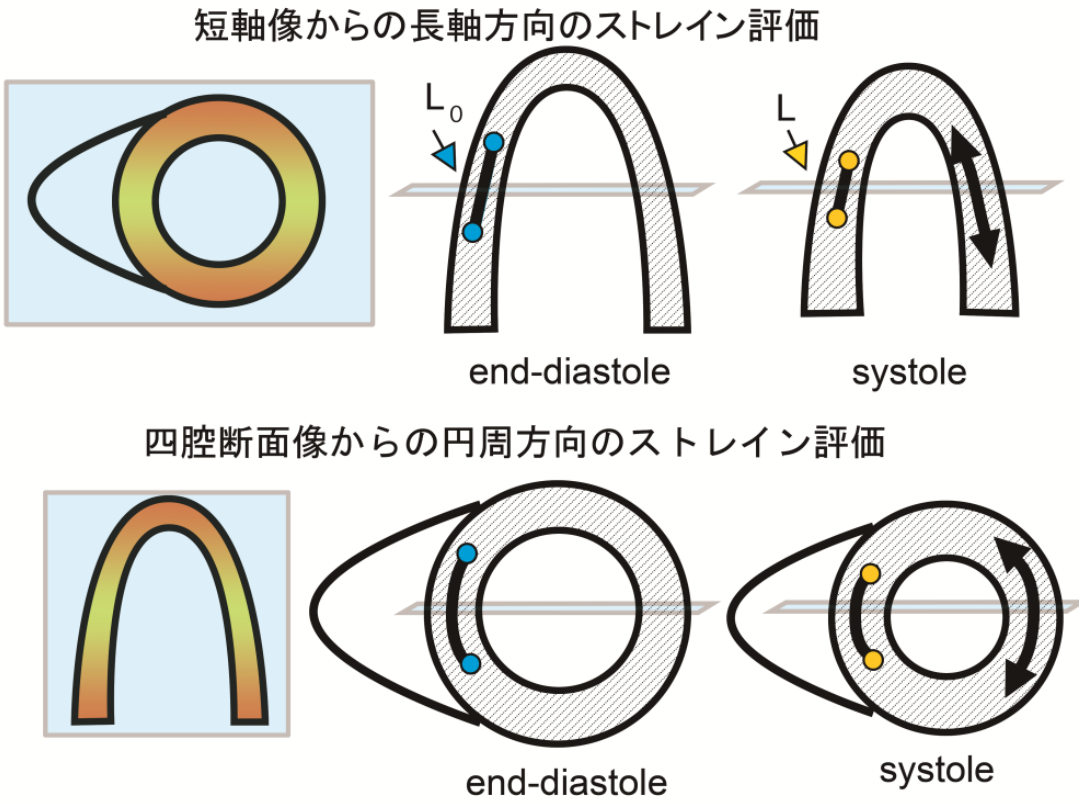

図 2：ストレインの定義、および fast SENC MRI での撮像断面と評価方向との関係
ストレインは 2 点間距離の変化率として定義される。fast SENC MRI では短軸像・四腔断像からはそれぞれ断面に直交する方向（矢印）の伸び縮みが評価でき、長軸方向・円周方向のストレインを評価することができる。最大収縮時におけるピークストレインを算出した。
L_0: 拡張末期(end-diastole)での 2 点間距離 L: 収縮期(systole)での 2 点間距離

過去の研究においては心臓超音波検査によるストレインの評価とMRIによる遅延造影とを組み合わせて評価したものはあるが[12]、MRIでfast SENC法によるストレイン解析と遅延造影とを併せて包括的に評価したものはない。この包括的MRI評価法を用いることで、左室駆出率が保たれたHCM患者においても早期の局所的な異常を検出でき、疾患の進行過程の把握や、HCM同様心肥大を呈する高血圧性心筋症(hypertensive heart disease: HHD)をはじめとする他の要因による心筋症との鑑別に寄与できる可能性がある。

HCM患者において、遅延造影の分布パターンは他の疾患との鑑別との一助とされる。心筋梗塞と異なり冠動脈の支配に一致せず、右室左室接合部や心筋の肥厚部に遅延造影が認められるのが典型的である[13]。ChanらはMRIにおける広範囲な遅延造影の存在はHCM患者における心臓突然死のリスク評価に有用であると報告している[14]。心臓突然死のリスクは遅延造影域の進展に伴い上昇し、遅延造影の範囲が左室心筋全体の15%を超えると2倍以上となると報告している[14]。心筋の線維化の評価において遅延造影はgold standardとして用いられてきたが、腎不全の患者に対しては造影剤使用による腎性全身性線維症の危険性のため行うことができない[15,16]。 fast SENC MRIを用いた先行研究として、陳旧性心筋梗塞における貫壁性梗塞と心内膜下梗塞とを造影剤を使わずに鑑別できたという報告がある[17]。左室の心筋は三層構造になっており、内層、外層は長軸方向に走る筋から、中層は円周方向に走行する筋から構成されている。fast SENC MRIを用いたストレイン解析で正常心筋、心内膜下梗塞、貫壁性梗塞を比較すると、心内膜下梗塞の段階ではまず長軸方向のストレインが障害されるのに対し、円周方向のストレインは梗塞の程度に応じて段階的に障害されていた。解剖学的な左室の心筋線維の走行と梗塞の進展度範囲がストレインに反映されていると考えられる[17]。

HCMにおける心筋の変化は、心筋梗塞での冠動脈の支配領域に一致した内層から外層へと進むものとは異なり不均一に生じるものである。HCM患者においてもストレイン解析により局所の壁運動異常を検出し、その不均一性を評価することによって、造影剤を使用せずに心筋障害を評価でき、リスク層別化評価に有用な可能性がある。

２．　本研究で何を明らかにしようとしているか

第1章では、局所的壁運動をfast SENC MRIによるストレイン解析によって検出し、肥大や線維化といった形態的な異常と組み合わせて評価することにより、左室駆出率が保たれたHCM患者においても局所的な異常を検出し、HCM同様に心肥大を呈する疾患であるHHD患者と比較し、HCMとHHDが鑑別できるか明らかにしようとした。

第2章では、左室駆出率が保たれ全体的な心収縮能が保たれているHCM患者における、心筋の局所収縮の不均一性についてfast SENC MRIによるストレイン解析結果を

対照群(HCM以外の他疾患評価目的でMRIが撮像され、心臓に異常所見を認めなかった症例)と比較して評価した。加えて、ストレイン解析結果と定量的に評価した遅延造影の存在範囲との関連性を評価した。

３．　本研究で何が明らかになったか

左室駆出率の保たれているHCM患者群では、対照群と比較して長軸方向のピークストレイン値が減少し、また長軸方向のストレインの不均一性が上昇していた。セグメント毎の評価では、HCM患者では対照群と比較すると遅延造影を有するセグメントでは長軸方向・円周方向ともに局所的なピークストレイン値が減少していた。遅延造影を有さないセグメントにおいては長軸方向の局所的なストレインは減少するが円周方向では保たれていることが明らかになった。

これらの所見は先行研究[1,8,18-21]の結果を補強するほか、心機能を保持する為の代償機序との関連が示唆され、疾患の進行過程や病態の把握に有用である可能性がある。

また、円周方向のストレインの不均一性は、HCM患者群では遅延造影の広がりの程度と相関が認められ、15%以上の広範な遅延造影範囲を有する患者の検出において高い診断能を有することが明らかとなった。これにより、造影剤が使用できない患者において心臓突然死のリスク指標としての心筋線維化の程度を評価するための遅延造影の代替手段となる可能性が示唆された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

AHA	American Heart Association
AUC	area under the curve
CoV	coefficient of variation
CS	circumferential strain
FOV	field of view
HCM	hypertrophic cardiomyopathy
HHD	hypertensive heart disease
LGE	late-gadlinium enhancement
LS	longitudinal strain
NYHA	New York Heart Association
ROC	receiver operative characteristic
SD	standard deviation
SENC MRI	strain-encoded MRI
SENSE	sensitive encoding
TE	echo time
TR	repetition time

第 1 章
MR ストレイン解析による肥大型心筋症と高血圧性心筋症との比較

緒言

HCMは病理学的には心筋の錯綜配列と不均一な線維化が特徴であり、左室肥大、収縮能の異常を来す[1]。左室肥大を来す疾患はその他にも複数存在するが、中でも高血圧は二次性に左室肥大を来す原因として最も頻度が高いものである。重篤な高血圧の場合は20㎜を超えるような壁肥厚を来すこともあるが、臨床的には比較的軽度の高血圧で左室肥大を来しているようなHHD症例と、HCMの症例との鑑別が問題となることが多い[22]。これらの疾患は予後や治療法が異なるため早期発見及び正確な鑑別法が望まれ、これまでにもこれらの疾患の鑑別を試みている論文が複数認められる[22,23]。

今回 MRI で包括的に fast SENC MRI によるストレインの評価及び遅延造影の評価を行い、左室収縮能の不均一性を評価し、それらを組み合わせて評価することによって、HCM 患者と HHD 患者における鑑別に有用な知見が得られないか検討を行った。

対象

本研究は後ろ向き研究であり、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会において承認されている。2009 年 3 月から 2014 年 7 月までの期間で心臓 MRI を施行した患者 1133 症例を審査し、29 例の HCM 患者(MRI によってシネ画像、遅延造影、fast SENC の撮像が行われている患者)を選出した。HCM の診断や分類、および病歴は電子カルテにより確認した。HCM の診断は形態学的な評価（15㎜以上の心筋肥大が存在し、左室の拡張を認めず、その他の心肥大を来す疾患が存在しない）によって行った [13]。4 例の患者は左室駆出率が 50%未満であり左室内腔の拡張を呈しており、左室収縮能が低下し拡張相に進行した肥大型心筋症 [24] と判断され除外した。心筋梗塞や冠動脈疾患のある 3 例を除外し、結果 22 例の左室駆出率が 50%以上で左室収縮能が保たれている HCM 患者を対象とした。同様の期間に心臓 MRI を施行した患者のうち、19 例の HHD 患者を選出した。診断および病歴は電子カルテにより確認した。

方法

(a) MRI

撮像機種は 3T MRI(Achieva Tx, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) で、撮像には 32-channel SENSE(sensitivity encoding) Torso/Cardiac coil を使用した。

シネ画像

心電図同期下、複数回の息止め下にシネ画像を balanced, steady-state free precession pulse 法により撮像した。横断像および短軸像が心全体が撮像範囲に入るように撮像した。撮影パラメーターは下記の通りである。field of view (FOV), 380 × 380 mm; repetition time (TR)/echo time (TE), 3.0 ms/1.42 ms; acquisition matrix, 128 × 92 pixels; reconstruction matrix, 256 × 256 pixels; slice thickness, 8 mm; flip angle, 60° ; SENSE factor, 2。

fast SENC

長軸方向のストレインを評価するために 3 断面の左室短軸像（心基部、心中部、心尖部）を、円周方向のストレインを評価するために 1 断面の四腔断面像（僧帽弁、三尖弁を通るように断面を決定)を撮像した。撮影パラメーターは以下の通りである。FOV, 256 × 256 mm; matrix size, 64 × 64, flip angle 30; TR/TE, 13 ms/0.8 ms。空間分解能は 42 ms であり、心周期全体を含むように複数相(11-27)の撮像を行った。平均撮像時間は 1 心拍（約 1 秒)であった。

遅延造影

造影剤として 0.1 mmol/kg のガドペンテト酸ジメグルミン(Magnevist, Bayer HealthCare, Osaka, Japan)を頚静脈的に注入して 10 分後に、inversion-recovery 法を付加した fast-field echo 法により遅延造影の画像を左室短軸像、四腔断面像で撮像した。撮影パラメーターは以下の通りである。slice thickness, 5 mm; FOV, 380 × 380 mm; matrix size, 256 × 84 (400 × 400 reconstructed matrix); TR/TE, 3.5 ms/2.3 ms; flip angle, 10° ; number of signal acquisition, 1。inversion time は正常心筋が無信号となるタイミングとして設定され、概ね 250 ms から 290 ms の間であった。

(b) 画像解析

ストレイン解析

専用のソフトウェア（Diagnosoft Main version 2, Diagnosoft Inc, Palo Alto, CA, USA）を用いて解析した。アメリカ心臓協会(AHA: American Heart Association)の左室のセグメント（区域）分類に従い、短軸断像での長軸方向のストレインの評価は心基部・心中部側を6セグメント、心尖部側を4セグメントに区分(計16セグメント)し、四腔断像での円周方向のストレインの評価は6セグメントに区分して行った(図3)。

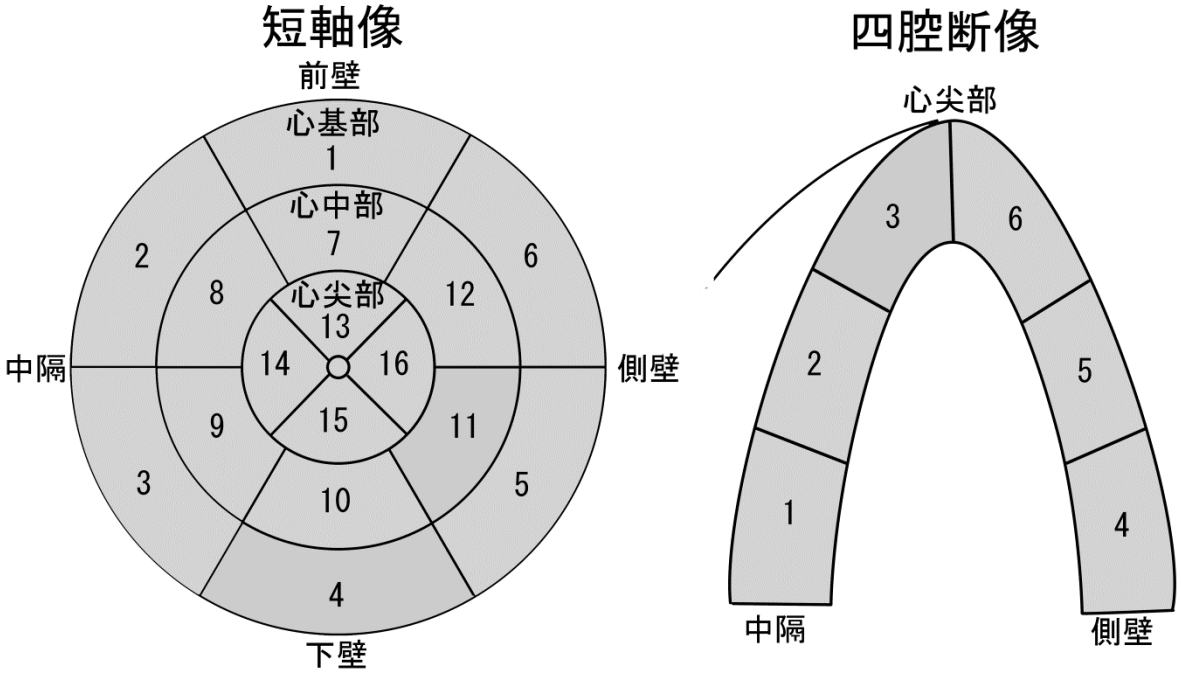

図3:短軸像、四腔断像での左室のセグメントの区分

セグメント毎に心筋の中央に関心領域を置きストレインを測定し、1 心周期間の時間-ストレイン曲線(ストレインカーブ)を得た。その曲線のピークの値をセグメント毎の局所的な収縮のピークストレイン(LS$_{regional}$、CS$_{regional}$)として測定した(図 4)。

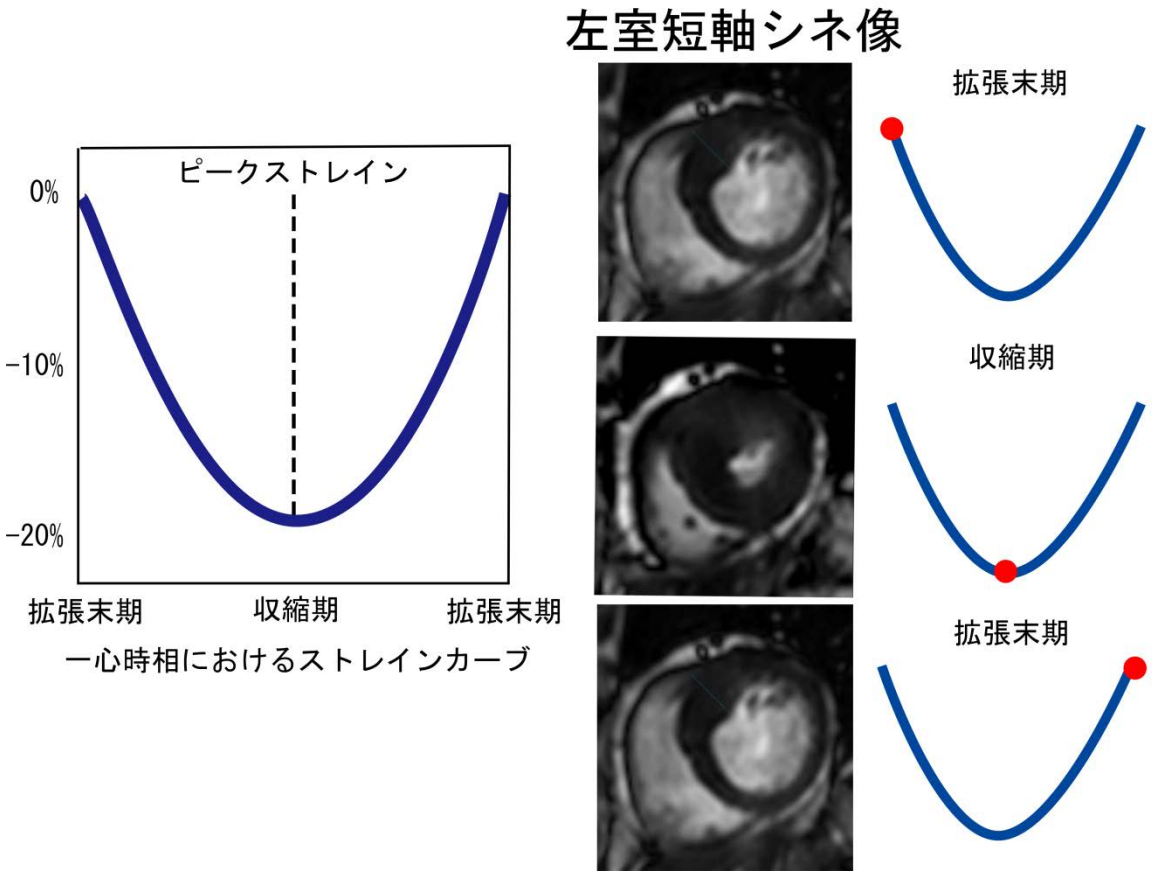

図 4：ピークストレインの測定

ストレイン解析により、ストレイン（収縮率）を縦軸とし拡張末期－収縮期－次の拡張末期にかけての心時相を横軸とした一心周期におけるストレインカーブが得られる。ストレインは拡張末期からの長さの変化率であり負の値をとり、ストレインは減少する（収縮率が低下する）ほど値は 0 に近づく。その曲線の収縮期のピークの値を局所的な収縮のピークストレイン値として測定した。

代表的症例を図 5-1,2 に示す。対照例（第２章の、HCM 以外の他疾患で MRI が撮像され心臓に異常所見を認めなかった症例）と比較すると、HCM 例でピークストレインが減少を示しており、またセグメント間での減少の程度の不均一性が確認できる。

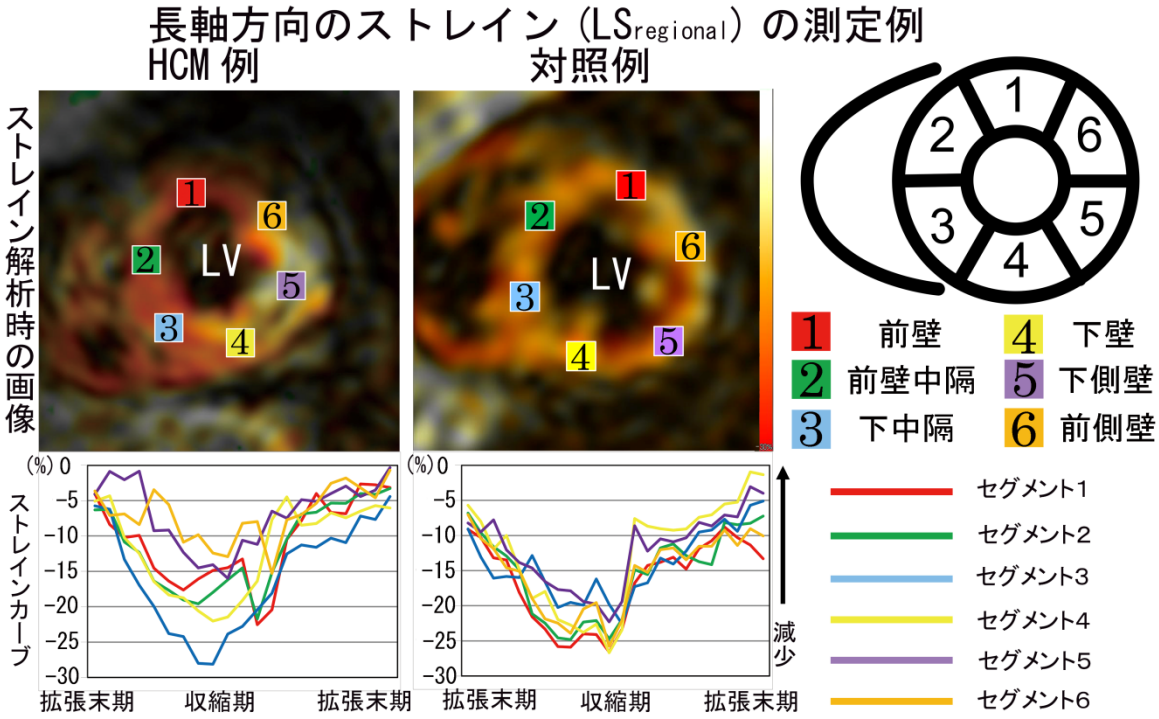

図 5-1：ストレイン解析の代表例:長軸方向のストレインの測定例

ストレイン解析時の画像では白の部位がストレインが減少、赤の部位はストレインが保たれている部位を示す。画像上でそれぞれのセグメント毎に関心領域を置くことでストレインカーブが得られる。この画像の HCM 例においてはセグメント 5,6 で特にピークストレインの減少（ピークの値が 0 に近付いており、収縮率が低下していることを示す）が目立つ。対照例と比べて HCM 例ではピーク収縮時におけるストレイン値が減少し、またセグメント間でのピーク値のばらつきが明瞭である。

LV：左室内腔

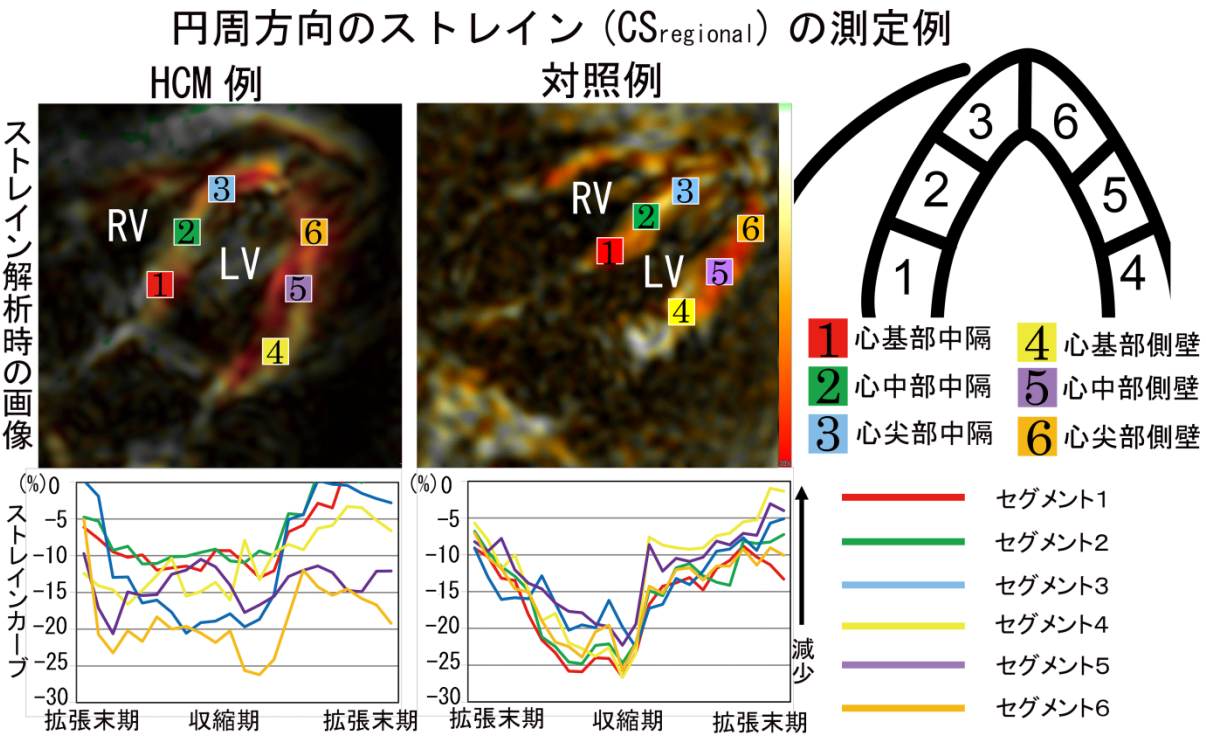

図 5-2：ストレイン解析の代表例:円周方向のストレインの測定
HCM 患者では長軸方向のストレインと同様、円周方向のストレインでも対照例と比較してストレインのピーク値のばらつきが明らかである。
RV: 右室内腔、LV: 左室内腔

全体的な収縮の程度を評価するため、症例毎に長軸方向では 16 セグメントで得られた $LS_{regional}$ の平均(LS_{global})、短軸方向では 6 セグメントで得られた $CS_{regional}$ の平均(CS_{global})を求めた。症例内でのセグメント間の収縮の不均一性を評価するため、症例内でのストレインのピーク値の変動係数(coefficient of variation: CoV,標準偏差を平均値で割った値) を長軸方向(LS_{CoV})、短軸方向(CS_{CoV})でそれぞれ求めた。

左室容量解析

左室短軸像のシネ画像を View Forum (Extended MR Work Space: version 2.6.3; Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands)を用いて解析を行った。ソフトウェアによって半自動的に心内膜側、心外膜側の境界の輪郭が抽出され、適宜修正を加えた上で左室心筋重量、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率、左室一回拍出量を測定した。肉柱や乳頭筋は測定から除外した。左室壁の厚さを測定するために短軸像のシネ画像を使用し、セグメント毎の拡張末期での壁厚を測定し、症例毎に左室最大壁厚を求めた。

遅延造影解析

左室壁のセグメント毎の遅延造影の有無を fast SENC で解析した断面に併せ、左室短軸像で 16 セグメント、四腔断面像で 6 セグメントにおいて放射線科医によって視覚的に評価した。一部でも造影効果があるセグメントを、遅延造影を有するセグメントとして区分した（図 6）。

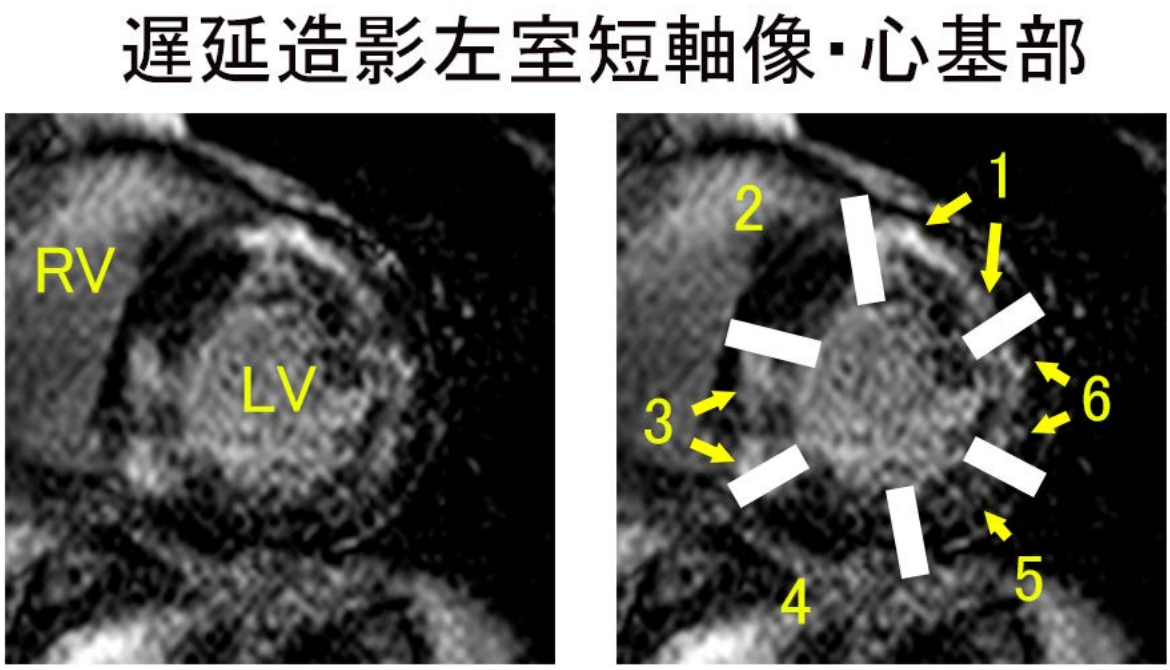

図 6:遅延造影の視覚的評価

遅延造影像では正常心筋が低信号（黒）遅延造影を示す部位は高信号（白）として描出されている。セグメントごとに遅延造影が存在するかどうかを視覚的に評価し、区分を行った。例として本図の遅延造影短軸像心基部では左室心筋を AHA セグメント分類に従い 1 から 6 のセグメントに区分し、黄色の矢印で示す高信号域を遅延造影を示す部位として評価し 1,3,5,6 のセグメントを遅延造影を有するセグメントとした。

RV: 右室内腔、LV: 左室内腔

統計解析

HCM群とHHD群間で、患者背景および左室容量解析によって得られた各パラメーターを比較した。ストレイン解析によって得られたパラメーター(LS_{global}とCS_{global}、LS_{CoV}とCS_{CoV})も二群間で比較を行った。

局所的な遅延造影と壁運動との関連性を評価するため、セグメント毎の局所のストレインのピーク値($LS_{regional}$と$CS_{regional}$)を遅延造影を有するセグメント群、遅延造影を有さないセグメント群に分けた上でHCM群内、HHD群内でそれぞれ比較を行った。

正規分布する連続変数は平均±標準偏差(standard deviation: SD)の形式で記載しており、それらの二群間の比較ではスチューデントのｔ検定を施行した。正規分布しない連続変数は中央値と四分位値を記載し、それらの群間の比較ではウィルコクソンの順位和検定を施行した。統計解析ソフトは、JMP(version 12.0.1, SAS institute, Cary, NC, USA)を使用し、p値 $<$ 0.05を有意とした。

結果

患者背景と左室容量解析

HCM群とHHD群との患者背景と左室容量解析結果を表1に示す。二群間において、年齢には有意差は認めなかったが、体表面積は HCM 群の方が有意に小さく（p = 0.012)、左室拡張末期容積（p < 0.0001)、左室拡張末期容積係数（p < 0.0001)、左室収縮末期容積（p < 0.0001)、左室収縮末期容積係数（p < 0.0001)はHCM群の方が有意に低かった。左室駆出率（p < 0.0001)はHCM群は有意に高く、左室心筋重量（p = 0.022)は有意に低く、左室最大壁厚は有意に厚かった（p = 0.0027)。

表1:HCM群とHHD群の患者背景

	HCM (n = 22)	HHD (n = 19)
患者背景		
性別（男性／女性）, n/n	8 / 14	16 / 3
年齢	53.1 ± 21.2	57.1 ± 15.7
体表面積（m^2)	1.55 ± 0.28*	1.77 ± 0.24
左室容量解析		
左室拡張末期容積（mL)	94.4 ± 29.4*	163.0 ± 50.9
左室拡張末期容積係数(mL/m^2)	60.5 ± 12.2*	92.0 ± 24.0
左室収縮末期容積（mL)	30.4 ± 12.5*	101.2 ± 44.7
左室収縮末期容積係数(mL/m^2)	19.7 ± 7.1*	55.5 ± 18.7
左室一回拍出量（mL)	63.8 ± 20.9	60.6 ± 21.5
左室駆出率（%)	68.0 ± 8.4*	39.7 ± 13.7
左室心筋重量（g)[a]	140.0 (105.3 to 184.8)*	173.5 (135.3 to 250.5)
左室心筋重量係数(g/m^2)[a]	80.7 (70.0 to 93.3)	112.8 (81 to 137.4)
左室最大壁厚（mm)	19.7 ± 4.9*	15.8 ± 2.2

* p < 0.05（HCM群とHHD群間での比較） [a] 中央値、四分位値での表記

ストレインの症例毎の(全体的な)比較

表 2 に示すように、HCM 群では HHD 群と比較して、CS_{CoV}, LS_{global}, LS_{CoV} に関しては有意な差は認められなかったが、HCM 群では CS_{global} が保たれる傾向にあった。

表 2: 長軸方向・円周方向のストレインとその変動係数の比較

	HCM (n = 22)	HHD (n = 19)	p
LS_{global} (%)	-14.4 ± 2.9	-13.4 ± 2.8	0.29
LS_{CoV} [a]	-0.38 (-0.45 to -0.32)	-0.37 (-0.41 to -0.28)	0.35
CS_{global} (%)	-16.0 ± 3.9	-13.6 ± 3.5	0.049
CS_{CoV} [a]	-0.24 (-0.33 to -0.18)	-0.29 (-0.40 to -0.23)	0.070

[a] 中央値、四分位値での表記

ストレインのセグメント単位での（局所的な）比較

表 3 に示すように、HCM 群では遅延造影を有するセグメントは有さないセグメントと比較して $LS_{regional}$, $CS_{regional}$ ともに有意な減少を示していた。HHD 群でも同様であった。

表 3: HCM 群、HHD 群の長軸・円周方向のストレインの遅延造影の有無による比較

HCM			
短軸像（長軸方向のストレイン）の評価			
	遅延造影を示すセグメント(n=101)	遅延造影を示さないセグメント(n=251)	p 値
$LS_{regional}$	−12.1 ± 5.4	−15.1 ± 6.4	<.0001
四腔断像（円周方向のストレイン）の評価			
	遅延造影を示すセグメント(n=42)	遅延造影を示さないセグメント(n=90)	p 値
$CS_{regional}$	−13.6 ± 5.7	−17.1 ± 5.3	0.0005
HHD			
短軸像（長軸方向のストレイン）の評価			
	遅延造影を示すセグメント(n=27)	遅延造影を示さないセグメント(n=277)	p 値
$LS_{regional}$	−10.1 ± 4.6	−13.8 ± 5.5	0.0016
四腔断像（円周方向のストレイン）の評価			
	遅延造影を示すセグメント(n=11)	遅延造影を示さないセグメント(n=103)	p 値
$CS_{regional}$	−8.1 ± 3.1	−14.2 ± 5.3	0.0003

考察

HCM 群、HHD 群間では患者単位での比較では、長軸方向のピークストレイン及びそのばらつき(LS_{global}, LS_{CoV})には有意な差は認められなかったが、HCM 群で円周方向のピークストレインは保たれる傾向にあった。

ただし、HCM 群と HHD 群との患者背景には大きな違いが見られ、特に HHD 群では左室内腔が拡張し駆出率が有意に低下しており、心不全が進行し左室収縮能が低下している症例が多かった。その為、この結果をそのまま一般化することは不適切と考えられた。

セグメント単位での比較では HCM 群、HHD 群ともに遅延造影を有するセグメントでは遅延造影を有さないセグメントよりピークストレイン値の減少が認められた。HCM 同様、HHD でも HCM より頻度は低いが線維化により遅延造影を来たし、同部のストレインの減少を来すことは臨床的には矛盾しないと思われるが、特に HCM 群、HHD 群間で傾向に差はなく、また前述のような患者背景の大きな違いがある点からは疾患の鑑別という点では付加情報とはならないと思われる。

今回は後ろ向き研究であり左室収縮能が保たれている HHD を対象とした比較検討はできなかったが、今後は左室収縮能が保たれている HHD との鑑別が期待される。

第 2 章

MR ストレイン解析を用いた HCM における左室局所収縮能不均一性の評価と遅延造影と関連させたリスク指標としての有用性の検討

緒言

第 1 章では HCM 患者と HHD 患者においてストレイン解析を行い疾患の鑑別に寄与する知見が得られないかを検討したが、選出した症例間での心機能を含めた患者背景が大きく異なっていたため断念した。

次の試みとしては、他疾患の精査目的で心臓 MRI を撮像された心機能正常症例を選出し、それを対照群として比較することで、左室駆出率が保たれているような HCM における左室局所収縮能の不均一性の評価を行い、また遅延造影との関連性について評価した。HCM 患者では左室心筋の遅延造影の心筋全体に占める割合(%LGE)が心臓突然死と相関していることが報告されている[14]。心臓突然死のリスクは遅延造影域の進展に伴い上昇し、遅延造影の範囲が左室心筋全体の 15%を超えると 2 倍以上となると報告されている[14]。ストレイン解析によって得られたパラメーターのリスク指標としての有用性を評価する為に、遅延造影を定量的に評価し%LGE を測定し、%LGE とストレイン解析のパラメーターとの相関について評価した。また、各ストレインパラメーターの広範囲な遅延造影(%LGE ≥ 15%)を呈する患者の検出能を評価した。

対象

第 1 章で対象とした、左室駆出率が 50%以上の 22 例の HCM 患者を対象とした。

対照群として、他の疾患（心病変のないサルコイドーシスや膠原病、不整脈、冠動脈瘤を認めなかった川崎病）の評価目的で MRI を撮像した症例で遅延造影を認めず左室駆出率が 50%以上の中から、年齢と性別とを合致させた 24 症例を選出した。

方法

(a)　MRI

第 1 章と同様の方法で撮像されたシネ画像、fast SENC、遅延造影を評価対象とした。

(b) 画像解析

ストレイン解析

第1章と同様の方法でストレイン解析を行いHCM群、対照群で患者毎にストレインを短軸像で16セグメント、四腔断面像で6セグメントにおいて評価した。第1章と同様にセグメント毎の局所のストレインのピーク値($LS_{regional}$と$CS_{regional}$)、症例内での長軸方向・円周方向のストレインのピーク値の平均(LS_{global}とCS_{global})、及び症例内でのストレインのピーク値の不均一性の指標として変動係数 (LS_{CoV}とCS_{CoV})を求めた。

左室容量解析

第 1 章と同様の方法で左室容量解析を行い、HCM 群・対照群の左室心筋重量、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率、左室一回拍出量、左室最大壁厚を求めた。

遅延造影解析

第 1 章と同様に部位ごとの遅延造影の存在の有無を fast SENC で解析した断面に併せ短軸像で 16 セグメント、四腔断面像で 6 セグメントにおいて定性評価した。

また商用のソフトウェア(Ziostation2, Ziosoft Inc., Tokyo, Japan)を使用し、遅延造影の広がりの定量的指標として、遅延造影の存在範囲を%LGE（LGE の総容量/左室心筋総容量）として測定した。心基部から心尖部まで撮像された遅延造影の左室短軸像を対象として測定を行い、方法としては対照として異常増強像を認めない心筋を選び、同部位の平均の信号値より 5 SD(同部位の心筋の信号の標準偏差)以上高い部位を遅延造影を有する部位として定量評価した[25](図 7)。

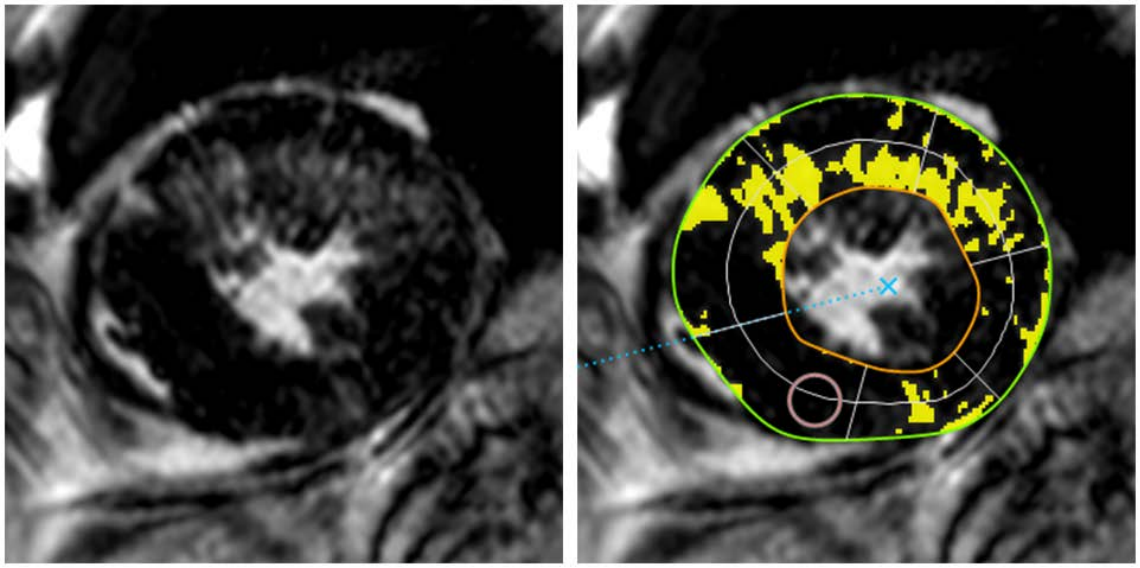

図 7:遅延造影左室短軸像の定量解析
遅延造影像において、左室心筋の輪郭をソフトウェアにより半自動的に抽出し適宜修正を加えたものを解析範囲とした（緑とオレンジの線の間の領域）。異常増強像を認めない正常心筋の部位を関心領域として設定（赤丸）した。正常心筋の信号値の平均と標準偏差を求めた上で、平均より 5SD 以上信号が高い部位を遅延造影を有する部位（黄色）として定量評価した。各スライス毎に遅延造影の占める割合を累積し、左室全体の%LGE を求めた。

統計解析

HCM群と対照群間で、患者背景および左室容量解析によって得られた各パラメーターを比較し、ストレイン解析によって得られたパラメーター(LS_{global}, CS_{global}, LS_{CoV}, CS_{CoV})も二群間で比較を行った。

局所的な線維化と壁運動との関連性を対照群と併せて評価するため、セグメント毎の局所のストレインのピーク値($LS_{regional}$, $CS_{regional}$)を、HCM 群を遅延造影を有するセグメント群、遅延造影を有さないセグメント群に分けた上で対照群のセグメント群と併せ 3 群間で比較を行った。

正規分布する連続変数は平均±標準偏差の形式で記載しており、それらの２群間の比較ではスチューデントの t 検定、３群間での比較ではテューキーの HSD 検定を施行した。正規分布しない連続変数は中央値と四分位値を記載し、それらの群間の比較ではウィルコクソンの順位和検定を施行した。

%LGEとストレインとの関連性を評価するため、%LGEとストレイン解析により得られたパラメーター間で線形回帰分析を施行した。

加えて、心突然死の高いリスクを持つ患者(%LGE≥15%)の検出能を評価する目的として、LS_{global}, CS_{global}, LS_{CoV}, CS_{CoV} をパラメーターとした ROC 解析 (receiver operatorating characteristic curve analysis)を行い、曲線下面積(Area under the curve: AUC)、感度、特異度を算出した。

統計解析ソフトは、JMP(version 12.0.1, SAS institute, Cary, NC, USA)を使用し、p 値 < 0.05 を有意とした。

結果

患者背景と左室容量解析

HCM 群と対照群との患者背景と左室容量解析結果を示す(表 4)。HCM 群と対照群間において、年齢、体表面積、左室容量には有意差は認められなかった。左室駆出率は HCM 群で有意に高く(p = 0.011)、心電図上での QRS 幅は HCM 群で有意に広く見られ(p = 0.011)、左室心筋重量 (p < 0.0001)、左室心筋重量係数(p < 0.0001)、最大壁厚(p < 0.0001)もそれぞれ対照群と比べ HCM 群で有意に高値を示した。

表 4: HCM 群と対照群との患者背景と左室容量解析

	HCM 群 (n = 22)	対照群 (n = 24)
患者背景		
性別 (男性/女性), n/n	8 / 14	11 / 13
年齢	53.1 ± 21.2	55.9 ± 18.2
体表面積 (m^2)	1.55 ± 0.28	1.65 ± 0.19
収縮期血圧 (mmHg)	122 ± 19	119 ± 18
失神歴, n	2	4
HCM の家族歴, n	4	0
NYHA 分類, n	Ⅰ: 13; Ⅱ: 6; Ⅲ: 3	-
QRS 幅 (ms)	111 ± 19*	99 ± 9
左脚/右脚ブロック, n/n	2/5	0/1
心房細動, n	1	0
左室容量解析		
左室拡張末期容積 (mL)	94.4 ± 29.4	93.0 ± 18.8
左室拡張末期容積係数(mL/m^2)	60.5 ± 13.9	56.6 ± 11.3
左室収縮末期容積 (mL)	30.4 ± 12.2	35.4 ± 10.5
左室収縮末期容積係数(mL/m^2)	19.7 ± 7.1	21.6 ± 6.4
左室一回拍出量 (mL)	63.8 ± 20.9	57.8 ± 11.3
左室駆出率 (%)	68.0 ± 8.4*	62.2 ± 6.1
左室心筋重量 (g) [a]	125.7 (105.3 to 184.8)*	73.6 (67.8 to 97.5)
左室心筋重量係数(g/m^2) [a]	80.7 (70.0 to 93.3)*	48.2 (39.8 to 57.6)
左室最大壁圧 (mm)	19.7 ± 4.9*	10.7 ± 1.6

* p < 0.05, [a] 中央値、四分位値での表記, NYHA: New York Heart Association

ストレインの症例毎の（全体的な）比較

表 5 に示すように、HCM 群では対照群と比較して、LS_{global} は有意に減少を示しており、LS_{CoV} は有意な増加を示していた。一方で、CS_{global} と CS_{CoV} に関しては有意な差は認めなかった。

表 5:長軸方向と円周方向のストレインとその変動係数の比較

	HCM 群（n = 22）	対照群（n = 24）	p
LS_{global}（%）	-14.4 ± 2.9	-17.2 ± 2.0	0.0004
LS_{CoV} [a]	-0.38（-0.45 to -0.32）	-0.26（-0.28 to -0.20）	< 0.0001
CS_{global}（%）	-16.0 ± 3.9	-16.0 ± 2.7	1.0
CS_{CoV} [a]	-0.24（-0.33 to -0.18）	-0.20（-0.25 to -0.13）	0.054

[a] 中央値、四分位値での表記

ストレインのセグメント単位での（局所的な）比較

HCM 群では、短軸像で 352 セグメント中 101 セグメント(29%) 、四腔断面像では 132 セグメント中 42 セグメント(32%)が遅延造影を示していた。各セグメント毎の遅延造影の陽性率、局所のピークストレイン($LS_{regional}$ と $CS_{regional}$)の分布を図 8 に示す。

遅延造影はどのセグメントでも認められたが、左室短軸像では心中部の前壁・前側壁に、四腔断像では心中部・心尖部の側壁に頻度が高く見られた。$LS_{regional}$ と比較すると、$CS_{regional}$ は全体的にセグメント間の差が少なく保たれている傾向にあった。

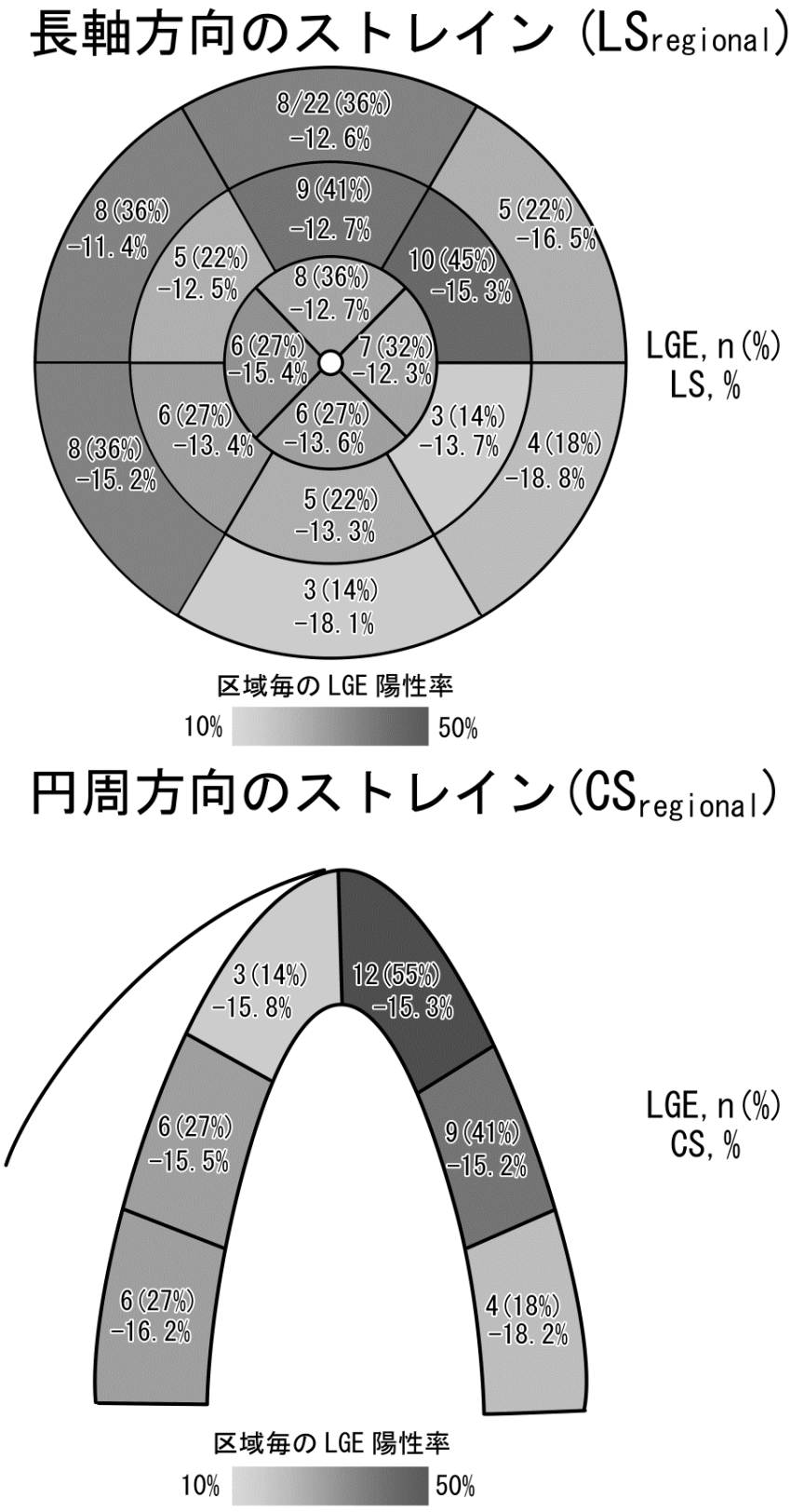

図8：セグメント毎の遅延造影陽性率及び、ピークストレイン平均値の分布
より色が暗色であれば、セグメントにおける遅延造影陽性率が高いことを示す。

HCM 群のセグメントを遅延造影の有無で群分けし、対照群と加えた 3 群でのストレインの比較を図示する（図 9)。

HCM 群の遅延造影を有さないセグメントにおいても、$LS_{regional}$ は対照群と比較して有意に減少していた($p < 0.0001$)が、$CS_{regional}$ は有意差を認めなかった($p = 0.20$)。HCM 群の遅延造影を有するセグメントでは遅延造影を有さないセグメントに比して $LS_{regional}$、$CS_{regional}$ 共に有意に減少していた($p < 0.0001, p = 0.0004$)。

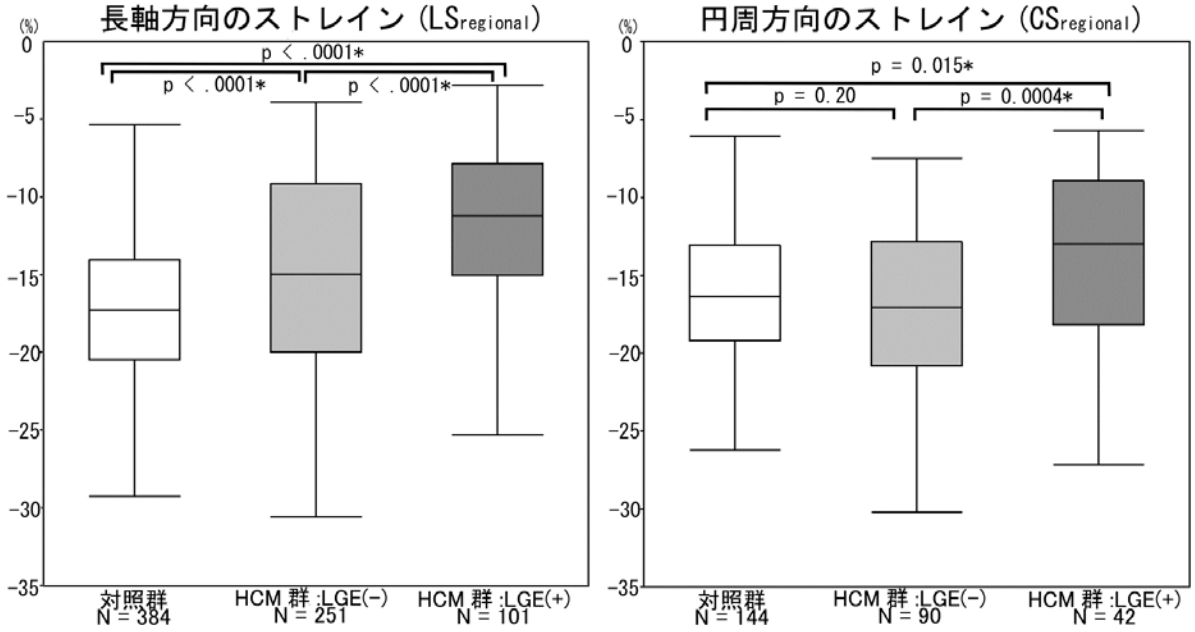

図 9: HCM における遅延造影を有する/有さないセグメント群、対照群の 3 群のピークストレイン値の比較

$LS_{regional}$ はいずれの群間の比較でも有意差が認められたが、$CS_{regional}$ では遅延造影を有さないセグメント群と対照群との間には有意差を認めなかった。

*$p < 0.05$

遅延造影の広がりの程度とストレインとの関係

HCM 群における%LGE の中央値は 8.6% (2.9 to 20.1%)であり、6 例では広範囲の遅延造影(%LGE ≥ 15%)を呈していた。

%LGE とストレイン解析によって得られた各パラメーターの線形回帰分析では、CS_{CoV} が有意な相関を示しており($r^2 = 0.57$, $p < 0.0001$)、CS_{CoV} が増加している(つまり症例内での収縮のばらつきが大きい)ほど、%LGE が大きい傾向にあった。一方、LS_{global} ($r^2 = 0.00069$, $p = 0.91$), CS_{global} ($r^2 = 0.019$, $p = 0.54$), LS_{CoV} ($r^2 = 0.0023$, $p = 0.83$)は有意な相関を認めなかった。

広範囲の LGE を認める(%LGE ≥ 15%) HCM 患者の検出を目的としたストレイン解析の各パラメーターの ROC 解析結果を下記に示す(表 6)。CS_{CoV} は最も大きい AUC (0.91) を示し、最も高い正診率(91%)、感度(83%)、特異度(94%)を示した。

表 6: ROC 解析結果

	AUC	Cut off	正診率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
LS_{global}	0.51	-9.3%	77	17	100	100	5
LS_{CoV}	0.49	-0.28	77	33	94	67	79
CS_{global}	0.59	-13.6%	68	50	75	42	77
CS_{CoV}	0.91	-0.32	91	83	94	83	94

考察

本研究では左室心筋の fast SENC MRI を用いたストレイン解析により、左室駆出率の保たれている(EF ≥ 50%)HCM 患者における心筋収縮の局所不均一性について評価し、また遅延造影と関連させ局所の異常について評価を行った。左室駆出率の保たれている HCM 患者においては、対照群と比較すると全体的な長軸方向のピークストレイン値(LS_{global})が減少し、また不均一性(LS_{CoV})が増していたが、円周方向のストレインではそのような差は認められなかった。セグメント毎の局所的な評価では、遅延造影を有さないセグメントにおいて局所の長軸方向のストレインのピーク値($LS_{regional}$)は対照群より減少していたが、局所の円周方向のストレインのピーク値($CS_{regional}$)は保たれていた。心臓突然死のリスクマーカーである広範な線維化(%LGE ≥ 15%)の検出には、円周方向のストレインの不均一性(CS_{CoV})が高い感度、特異度、正診率を有していた。

fast SENC MRI は局所的なストレインを短時間の撮像で評価することが可能である。fast SENC MRI の有用性に関する先行研究としては、虚血性心疾患における左室の壁運動を遅延造影と比較して評価したものがあり、陳旧性梗塞を検出し、またその梗塞が貫壁性なものかどうかの判断が局所の長軸方向、円周方向のストレインの両者の組み合わせにより可能であった[17]。心筋梗塞では内層からまず侵され、進行に伴い貫壁性へと進展していくが、HCM では肥大した心筋内に不均一に局所的な線維化が生じてくることが知られている[1]。今回の研究では、ストレインのピークの値のみではなく、その不均一性に関しても変動係数という形で評価した。結果として長軸方向と円周方向間で、収縮の不均一性において相違が見られ、以前の超音波検査による研究[1]とも合致している。

MRI においてはタギング法を用いた研究で HCM 患者では対照群と比較して局所の長軸方向のストレインが心中部、心基部で広範に減少しているが、円周方向のストレインは中隔を除き保たれていることが報告されている[8]。心臓超音波検査によるストレイン解析では HCM 患者では対照群と比較して長軸方向のストレインは減少し、円周方向のストレインは増加しているといった報告がある[18,19]。Okada ら[20]の心臓超音波検査による研究では局所の長軸方向のストレインは HCM 患者で減少する傾向にあるが円周方向のストレインは保たれる方向にあると報告しており、それは何らかの代償機構（壁肥厚を来すことによって、層間の相互作用により受動的な短縮を来すような)が存在し、それにより特に内層での円周方向のストレインが保たれているではないかと考察している。今回我々は、Okada らが評価していない遅延造影と関連させて、局所のストレインを評価した。遅延造影のない HCM 患者のセグメントで対照群と比較して$LS_{regional}$ は減少を示すが$CS_{regional}$は保たれているという本研究の知見は彼らの結論を支持するものと考える。左室駆出率が保たれている HCM 患者において、$LS_{regional}$

は比較的初期の段階から減少するが、$CS_{regional}$ は始めは保たれ、疾患の進行に伴い線維化を来すにつれ不均一に減少を来していると推察される。

今回の研究では、HCM 患者群で遅延造影を有するセグメントは遅延造影を有さないセグメントと比較して、$LS_{regional}$、$CS_{regional}$ 共に有意に減少していた。Yang ら [19] は壁肥厚を示すセグメントでは長軸方向のストレインの減少を認めると報告しているが、心臓超音波検査での評価であり遅延造影と関連させた検討は行っていない。Popovic ら [21] は遅延造影は局所の LS の減少の要素の一つであると報告しているが、彼らはセグメント毎の評価は LS のみでしか行っていない。今回、LS に加えて CS でも遅延造影の関連性について評価を行い、心臓突然死のリスク指標である LGE の広がり程度と局所の CS の不均一性との間に有意な相関が認められた。HCM 患者において、左室の機能異常が明らかになる前の早期の段階では、主要心血管イベントの発生のリスクを評価できるようなマーカーは多くはない [26,27]。複数の心臓超音波検査による研究では、局所的なストレイン解析により左室駆出率が保たれているような患者でも心筋の機能異常が指摘でき、心室性の不整脈に有用であると報告されている [12,28,29]。植え込み型除細動器は HCM 患者の突然死の防止に効果的であり、そのため突然死のリスクの高い患者群のより正確な識別が重要とされている [30]。遅延造影の存在範囲は左室駆出率が 50%以上の患者においても心臓突然死のリスク因子として報告されている [14]。心筋の線維化の評価において遅延造影は gold standard として用いられてきたが、腎不全の患者に対しては造影剤使用による腎性全身性線維症の危険性の為行うことができない [15,16]。一方で fast SENC MRI は造影剤を使用せずに撮影することができる。今回、特に円周方向のストレインの不均一性の指標である CS_{CoV} が心臓突然死の高いリスクを有する広範な線維化((%LGE ≥ 15%)を生じている HCM 患者の検出において最も高い診断能を有していた。そのため、fast SENC は特に腎不全があり造影剤を使用することができない患者において心筋線維化の範囲を評価し突然死のリスク評価をするための代替手段となる可能性がある。

今回の研究にはいくつかの limitation がある。1 つ目は対照群として他の疾患の精査目的で心臓 MRI を撮像された中から年齢・性別を合致させて選出した点である。対照群としては健常人であるほうが望ましいと思われるが、後ろ向き研究であり健常人を対照にはできなかった。左室駆出率が保たれ、遅延造影も有していない症例を選出しており、適切な対照群といえると思われる。2 点目はストレイン解析において、Okada ら [20] が心臓超音波検査による speckle tracking 法で行っているような心筋の層別での評価を行っていない点である。しかし、HCM の病態の進行は心筋梗塞の場合のように内層から外層へ向かって徐々に進行するものではなく、今回の患者群を対象としたものでは必ずしも層別の評価は必要ではないと判断した。3 点目としては、今回の単一施設における研究ではストレインのパラメーターと予後との

関連を直接的に評価するのに十分な標本数とはいえず、今後さらなる観察研究が望まれる。

総括および結論

１．　本研究から得られた新しい知見

- 左室駆出率の保たれているHCM患者群では、対照群と比較して全体的な長軸方向のストレインが減少し、不均一性が増加している。
- セグメント毎の評価ではHCM患者では対照群と比較すると遅延造影を有するセグメントでは長軸方向・円周方向ともにストレインが減少しているが、遅延造影を有さないセグメントにおいては長軸方向のストレインは減少しているが円周方向のストレインは保たれている。
- 円周方向のストレインの不均一性は、HCM患者群では遅延造影の広がりの程度と相関が認められ、広範な遅延造影(LGE% ≥ 15%) を有する患者の検出において高い診断能を有する。

２．　新知見の意義

超音波検査やMRIによるHCM患者のストレインの評価はこれまで行われてきているが、今回遅延造影の情報を加えて包括的に評価したことにより、HCMの線維化の進行とストレインの関係について先行研究の結果を補強する結果が得られた。遅延造影を有さない部位で円周方向のストレインは保たれているという所見は、疾患の進行における心機能を保持する為の代償機序との関連が示唆され、疾患の進行過程や病態の把握に有用である可能性がある。

また、今回円周方向のストレインの不均一性との相関が認められた遅延造影は、HCM 患者において心臓突然死のリスク因子として報告されており、今回行った fast SENC でのストレイン評価は、特に腎不全があり造影剤使用により腎性全身性線維症の危険性があるため造影剤を使用できない患者において、心筋線維化の程度を評価し突然死のリスク評価をするための代替手段となる可能性がある。

３．　本研究から得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

今回は心臓突然死のリスク指標としてのストレイン解析によって得られたパラメーターの有用性について、遅延造影の存在範囲との関連性について評価を行ったが、より直接的な予後との関連性についての評価についての研究が展開されうる。また、今回の研究では適切な対照群の抽出ができなかった左室駆出率が保たれているHHDとの鑑別についての研究が展開されうる。

４．　今後の課題

今回の研究では、HHD 群との比較の際に後ろ向きに症例を集積した結果、患者背景が大きく異なっていた点が限界であった。また、ストレイン解析と予後との直接的な関連を評価する為には、長期での症例の追跡が必要であると思われる。適切な比較対象となる HHD 群の症例の集積、また予後に関して長期的に症例を集積し追跡するためには、前向きでの検討が必要であり、今後の課題である。

謝辞

本研究を終えるあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました、指導教官の白土博樹教授に深く感謝申し上げます。また、研究全体を通して懇切なるご指導、ご支援を頂きました、北海道大学病院放射線診断科の真鍋徳子診療准教授、研究の全体的な構成や論文作成で多大なるご指導を頂きました北海道大学病院放射線診断科の工藤與亮診療教授に深く感謝致します。

さらに、臨床的な面より多大なるご指導とご支援を頂きました、北海道大学病院循環器内科　循環病態内科学分野の納谷昌直講師に深く感謝申し上げます。

本論文は当該分野内外の先生方、その他の多くの方々のご指導とご協力に支えられ完成したものであり、ここに全ての方々への心からの感謝の意を表します。

引用文献

1 D'Andrea, A., Caso, P., Severino, S., Cuomo, S., Capozzi, G., Calabro, P., Cice, G., Ascione, L., Scherillo, M. & Calabro, R. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* **27**, 1311-1318(2006).

2 日本医学放射線学会編：画像診断ガイドライン　２０１６年度版. 金原出版, 東京, 2016, pp.237-238.

3 Doltra, A., Amundsen, B. H., Gebker, R., Fleck, E. & Kelle, S. Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev.* **9**, 185-190(2013).

4 Hughes, S. E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* **44**, 412-427(2004).

5 Moravsky, G., Ofek, E., Rakowski, H., Butany, J., Williams, L., Ralph-Edwards, A., Wintersperger, B. J. & Crean, A. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* **6**, 587-596(2013).

6 Nagao, M., Hatakenaka, M., Matsuo, Y., Kamitani, T., Higuchi, K., Shikata, F., Nagashima, M., Mochizuki, T. & Honda, H. Subendocardial contractile impairment in chronic ischemic myocardium: assessment by strain analysis of 3T tagged CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* **14**, 14(2012).

7 Nagao, M., Yamasaki, Y., Yonezawa, M., Kamitani, T., Kawanami, S., Mukai, Y., Higo, T., Yabuuchi, H., Sunagawa, K. & Honda, H. Geometrical characteristics of left ventricular dyssynchrony in advanced heart failure. Myocardial strain analysis by tagged MRI. *Int Heart J.* **55**, 512-518(2014).

8 Young, A. A., Kramer, C. M., Ferrari, V. A., Axel, L. & Reichek, N. Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **90**, 854-867(1994).

9 Neizel, M., Lossnitzer, D., Korosoglou, G., Schaufele, T., Lewien, A., Steen, H., Katus, H. A., Osman, N. F. & Giannitsis, E. Strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging to evaluate regional heterogeneity of myocardial strain in healthy volunteers: Comparison with conventional tagging. *J Magn Reson Imaging* **29**, 99-105(2009).

10 Osman, N. F., Sampath, S., Atalar, E. & Prince, J. L. Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn Reson Med.* **46**, 324-334(2001).

11 Pan, L., Stuber, M., Kraitchman, D. L., Fritzges, D. L., Gilson, W. D. & Osman, N. F. Real-time imaging of regional myocardial function using fast-SENC. *Magn Reson Med.* **55**, 386-395(2006).

12 Saito, M., Okayama, H., Yoshii, T., Higashi, H., Morioka, H., Hiasa, G., Sumimoto, T., Inaba, S., Nishimura, K., Inoue, K., Ogimoto, A., Shigematsu, Y., Hamada, M. & Higaki, J. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur*

Heart J Cardiovasc Imaging **13**, 617-623(2012).

13 Gersh, B. J., Maron, B. J., Bonow, R. O., Dearani, J. A., Fifer, M. A., Link, M. S., Naidu, S. S., Nishimura, R. A., Ommen, S. R., Rakowski, H., Seidman, C. E., Towbin, J. A., Udelson, J. E. & Yancy, C. W. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* **58**, e212-260(2011).

14 Chan, R. H., Maron, B. J., Olivotto, I., Pencina, M. J., Assenza, G. E., Haas, T., Lesser, J. R., Gruner, C., Crean, A. M., Rakowski, H., Udelson, J. E., Rowin, E., Lombardi, M., Cecchi, F., Tomberli, B., Spirito, P., Formisano, F., Biagini, E., Rapezzi, C., De Cecco, C. N., Autore, C., Cook, E. F., Hong, S. N., Gibson, C. M., Manning, W. J., Appelbaum, E. & Maron, M. S. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **130**, 484-495(2014).

15 Kuo, P. H. Gadolinium-containing MRI contrast agents: important variations on a theme for NSF. *J Am Coll Radiol.* **5**, 29-35(2008).

16 Thomsen, H. S. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* .**17**, 2692-2696(2007).

17 Oyama-Manabe, N., Ishimori, N., Sugimori, H., Van Cauteren, M., Kudo, K., Manabe, O., Okuaki, T., Kamishima, T., Ito, Y. M., Tsutsui, H., Tha, K. K., Terae, S. & Shirato, H. Identification and further differentiation of subendocardial and transmural myocardial infarction by fast strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla. *Eur Radiol.* **21**, 2362-2368(2011).

18 Carasso, S., Yang, H., Woo, A., Vannan, M. A., Jamorski, M., Wigle, E. D. & Rakowski, H. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr.* **21**, 675-683(2008).

19 Yang, H., Carasso, S., Woo, A., Jamorski, M., Nikonova, A., Wigle, E. D. & Rakowski, H. Hypertrophy pattern and regional myocardial mechanics are related in septal and apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* **23**, 1081-1089(2010).

20 Okada, K., Yamada, S., Iwano, H., Nishino, H., Nakabachi, M., Yokoyama, S., Abe, A., Ichikawa, A., Kaga, S., Nishida, M., Hayashi, T., Murai, D., Mikami, T. & Tsutsui, H. Myocardial Shortening in 3 Orthogonal Directions and Its Transmural Variation in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J.* **79**, 2471-2479(2015).

21 Popovic, Z. B., Kwon, D. H., Mishra, M., Buakhamsri, A., Greenberg, N. L., Thamilarasan, M., Flamm, S. D., Thomas, J. D., Lever, H. M. & Desai, M. Y. Association between regional

ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* **21**, 1299-1305(2008).

22 Sipola, P., Magga, J., Husso, M., Jaaskelainen, P., Peuhkurinen, K. & Kuusisto, J. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur Radiol.* **21**, 1383-1389(2011).

23 Phelan, D., Thavendiranathan, P., Popovic, Z., Collier, P., Griffin, B., Thomas, J. D. & Marwick, T. H. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* **27**, 888-895(2014).

24 Goto, D., Kinugawa, S., Hamaguchi, S., Sakakibara, M., Tsuchihashi-Makaya, M., Yokota, T., Yamada, S., Yokoshiki, H. & Tsutsui, H. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: report from the registry data in Japan. *J Cardiol* .**61**, 65-70(2013).

25 Liu, D., Ma, X., Liu, J., Zhao, L., Chen, H., Xu, L., Sun, Z. & Fan, Z. Quantitative analysis of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: comparison of diagnostic performance in myocardial fibrosis between gadobutrol and gadopentetate dimeglumine. *Int J Cardiovasc Imaging* **33**, 1191-1200(2017).

26 Spirito, P., Maron, B. J., Bonow, R. O. & Epstein, S. E. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* **60**, 123-129(1987).

27 Ikeda, H., Maki, S., Yoshida, N., Murohara, T., Adachi, H., Koga, Y. & Imaizumi, T. Predictors of death from congestive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* **83**, 1280-1283(1999).

28 Aly, M. F., Brouwer, W. P., Kleijn, S. A., van Rossum, A. C. & Kamp, O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the preclinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* **30**, 523-533(2014).

29 Almaas, V. M., Haugaa, K. H., Strom, E. H., Scott, H., Smith, H. J., Dahl, C. P., Geiran, O. R., Endresen, K., Aakhus, S., Amlie, J. P. & Edvardsen, T. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **100**, 631-638(2014).

30 Maron, B. J., Spirito, P., Shen, W. K., Haas, T. S., Formisano, F., Link, M. S., Epstein, A. E., Almquist, A. K., Daubert, J. P., Lawrenz, T., Boriani, G., Estes, N. A., 3rd, Favale, S., Piccininno, M., Winters, S. L., Santini, M., Betocchi, S., Arribas, F., Sherrid, M. V., Buja, G., Semsarian, C. & Bruzzi, P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* **298**, 405-412(2007).