

主観的から客観的な時代へ ～肝疾患診療における超音波の意義

中塚 拓馬 先生

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学

主観的から客観的な時代へ ～肝疾患診療における超音波の意義

中塚 拓馬 先生

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学

Key Words

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、Shear wave Elastography (SWE)、
Attenuation Imaging (ATI)、肝静脈波形

世界的な肥満人口の増加により慢性肝疾患の主たる原因は非アルコール性脂肪性肝疾患となった。腹部超音波検査に期待される役割は、脂肪肝の診断、肝線維化進展症例の拾い上げ、脂肪肝を背景とした肝腫瘍性病変の検出、などである。超音波減衰法を用いた肝脂肪量の計測や、超音波エラストグラフィを用いた肝線維化診断の登場により、肝実質の性状を非侵襲的かつ定量的に評価できるようになった。いずれも汎用超音波診断機器のBモードで使用できるため、脂肪肝診療における臨床判断のためのツールとして期待される。

1. はじめに

脂肪性肝疾患の重要性

ウイルス性肝炎の抑制・駆除が可能となった昨今、肥満人口の増加を背景に主たる慢性肝疾患の原因はウイルス性肝炎から脂肪性肝疾患へとパラダイムシフトを遂げた。現在世界人口の約25%が非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease、NAFLD) に罹患し、今後も増加が予想されている^{1,2}。30年ほど前までアルコールが原因でない脂肪肝は治療対象外と考えられていたが、今日ではNAFLDは、進行性の非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis、NASH) から肝硬変、肝発がんへと緩徐に進行しうる肝病態であることが明らかとなっている。

NAFLDの疾患インパクトの増大は様々な疫学的データからも明らかである。WHOのGlobal Burden of Disease studyデータによれば、2012～17年においてはウイルス性肝炎を背景とした肝がん関連死亡率には変化がないが、NAFLD関連では年率1.42%の増加

が見られる³。また肝硬変関連死亡率は、慢性B型肝炎で年率1.43%減少し、慢性C型肝炎で0.44%減少したが、NAFLDでは0.29%増加している。核酸アナログ製剤によりB型肝炎ウイルスがある程度コントロール可能になり、経口抗ウイルス薬の登場により高率にC型肝炎ウイルスの排除が可能になった一方で、肥満人口の増加によりNAFLDのインパクトが際立ってきたものと考えられる。

非B非C型肝炎の増加とその背景因子

図1Aは本邦で肝疾患診療を行う主要53施設を対象とした疫学調査により明らかとなった過去30年間の肝がん背景因子の推移である (2017年実施)⁴。本邦を含む東アジアでは肝がんの原因となる背景肝疾患はウイルス性肝炎が大部分を占めていたが、特にC型肝炎に対する経口治療薬が開発されて以来、非B非C型肝炎の割合が顕著に増加していることが分かる。また図1Bは本邦の原発性肝がん罹患数の年次推移から非B非C型肝炎患者数を推計したものであるが、1992年にはわずか2,200人であった非B非C型肝炎患者数は2009年には10,000人を超え、2015年には

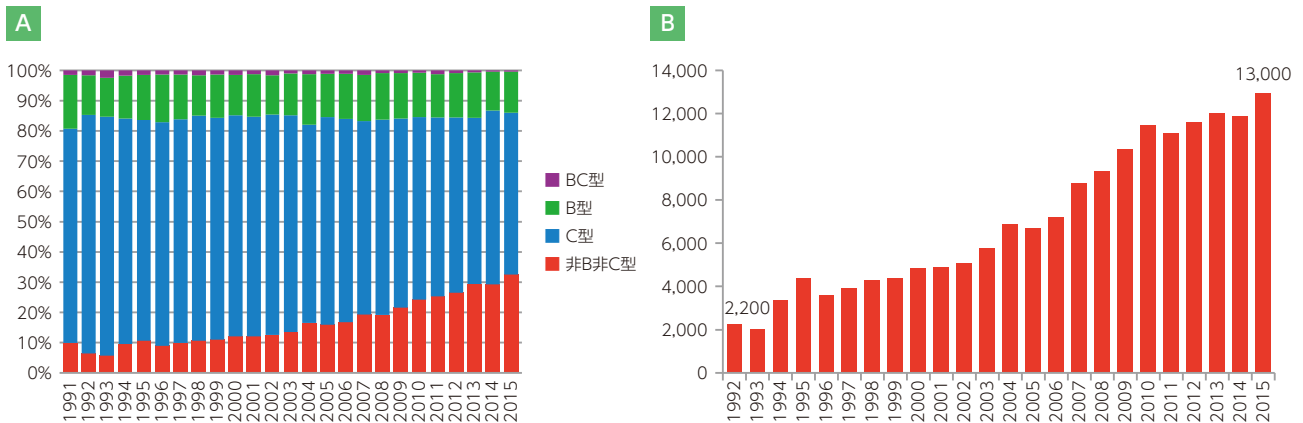


図1 本邦の非B非C型肝がんの推移

A. 肝がんの背景因子の推移

(Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2019; 54(4): 367-76.より引用改変)

B. 非B非C型肝がん患者数の推移(推定)

(Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2019; 54(4): 367-76.および厚生労働省地域がん登録データより推計)

約13,000人へと増加した。約20年のうちに6倍程度増加しており、非B非C型肝がんはその比率だけでなく実数も急激に増加したことが分かる。近年我が国で増加した大腸がんや膵がんでもこの間の増加率は1.5～2倍程度であることを考えると、非B非C型肝がんの増加率は突出した数値であると言える。非B非C型肝がんのリスクは、肥満、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、脂肪肝といった因子であることが明らかとなっており、メタボリックシンドロームおよびそれに関連した脂肪肝の重要性が示唆される^{5,6}。

超音波技術の進歩

近年の超音波技術の発展は目覚ましく、超音波減衰法を用いた肝脂肪量の計測や、エラストグラフィを用いた肝線維化診断など、肝実質の性状を非侵襲的かつ定量的に評価することが可能となった。また肥満症例をターゲットにBモード画像の改良も試みられている。今後の慢性肝疾患診療においては、肥満・代謝異常を有する脂肪肝患者の中から肝硬変・肝発がん・肝不全へと進展する高リスク症例を拾い上げる需要が急速に高まっており、最新の超音波装置を駆使した脂肪肝診療が期待される。

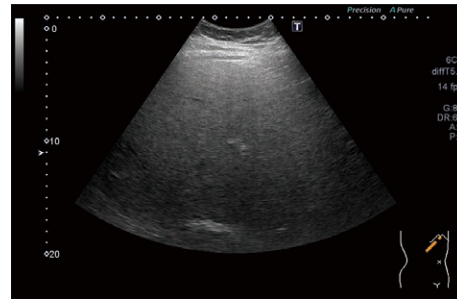
2. 超音波減衰法を用いた脂肪肝診断

脂肪肝とは

脂肪肝は通常健診などの腹部超音波検査で無症候性に発見される。具体的にはBモード画像による所見、すなわち高輝度肝、肝腎(脾)コントラスト、深部方向の減衰増強、肝内脈管の不明瞭化などの所見により診断される(図2)。しかしこれら所見は主観的で検査者間・施設間での評価が一定せず、さらに肝脂肪化が30%未満の場合にはその精度は低下すると言われる^{7,8}。脂肪肝は病理学的に肝組織中の脂質含量が5%を超えた状態と定義されるため、Bモード所見による検査では肝脂肪蓄積が30%未満の初期段階の脂肪肝は見逃してしまうことになる。約10,000例のNAFLD症例を用いた大規模研究では、単純性脂肪肝のステージでも死亡率が有意に上昇すると報告されている(多変量調整ハザード比1.71、95%信頼区間:1.64～1.79、 $p<0.01$ 、Cox比例ハザードモデル)⁹。死亡率超過の内訳は、肝以外の他臓器がんが最大の原因で、肝硬変、心血管イベント、肝がんがそれに続く。これは脂肪肝が糖尿病、脂質異常症、高血圧などのメタボリックシンドロームと密接に関連していることが関係していると考えられる。したがって、脂肪肝を初期段階から効率よく拾い上げることは肝のみならず他臓器の疾病予防にもつながる可能性がある。



- ・高輝度肝
- ・肝腎コントラスト



- ・深部減衰
- ・脈管不明瞭化

注意点

30%以上の脂肪化がないと診断精度が低い

図2 脂肪肝のBモード所見

(提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

超音波減衰法による肝脂肪量の測定

近年、超音波の減衰を数値化して脂肪化を評価する方法が確立されつつある。超音波の振幅は生体内を伝播するにつれ指数関数的に減衰するが、その程度は肝実質の組織構造や音響特性により異なる。脂肪肝では肝深部のエコー信号強度が減衰し描出不良となることが知られており、これを利用した超音波減衰法による肝脂肪化定量法が開発されている。現時点でアメリカ食品医薬品局 (FDA) に認可されている手法には、controlled attenuation parameter (CAP : Echosens, France)、Attenuation Imaging (ATI : Canon Medical Systems, Japan)、US-guided attenuation parameter (UGAP : General Electric, US)、attenuation measurement (ATT : Fujifilm, Japan)、attenuation estimation (Hologic, US)、tissue-attenuation imaging (Samsung Medison, South Korea)、attenuation imaging (Philips Medical Systems, Netherland) がある¹⁰。FibroScan®に搭載されたCAPは、専用プローブから発生した剪断波の減衰速度から肝脂肪量の測定を行う方法であり、肝脂肪化定量法の中で最初に開発されたことからエビデンスが豊富に存在する。CAP以外の超音波プローブを用いた手法は、いずれも超音波信号の減衰量の変化から減衰係数を算出して肝脂肪化を定量評価する方法であり、汎用超音波機器に搭載可能なアプリケーションである。これらのうちATI、UGAP、ATTについては肝脂肪量との相関についてのエビデンスがそれぞれ存在する。

ATIの原理

脂肪肝の定量化を可能とするATIは、キヤノンメディカルシステムズの超音波診断装置に搭載されているアプリケーションである。ATIは、肝実質の組織構造や音響特性が異なるとエコー信号の減衰量を変化することを利用し、減衰係数の算出によって肝脂肪化を定量評価する方法である。具体的には、Bモードで得られた信号からゲインや超音波ビームの音響特性の影響を除き、生体組織の散乱、吸収のみを反映した信号強度分布に変換して減衰係数を推定している。強反射体や血管などの反射強度の極端に小さい対象物は除去するフィルタも搭載されており、肝実質以外の脈管などの構造はマップと計測領域から自動的に除外され、必要な部分のみが計測されるようになっている。

ATIによる肝脂肪量測定の実際

通常の腹部超音波検査の右肋間操作と同様に右葉を描出し、ATIモードに切り替えるとBモードとATIモードのTwin Viewの画面が立ち上がる。肝表面に近い多重領域や脈管などの構造物を避け測定範囲を決め、フリーズボタンを押すと算出されたATIが画面左下に表示される。減衰係数の信頼度の高い順に白 ($R^2 \geq 0.9$: Good)、黄 ($0.9 > R^2 \geq 0.8$: Acceptable)、赤 ($0.8 > R^2 \geq 0.5$: Not Recommend) で表示され、数値の信頼性が一見して分かるようになっている。当院では5~6か所程度を目安に測定中央値を代表値としているが、測定値のばらつきはあまりない印象

である。図3は当院の症例でATIで測定した結果である。症例1(図3A)は正常肝のATI測定例で、Bモードでは肝腎コントラストははっきりせず、ATI 0.57 dB/cm/MHzと低値であった。肝生検では肝脂肪量は5%未満(S0)と診断されている。症例2(図3B)は軽～中等度脂肪肝で、肝腎コントラストが見られ、ATI 0.78 dB/cm/MHzと上昇していた。組織学的に肝脂肪量は20%程度(S1)であった。症例3(図3C)は高度脂肪肝の症例で、肝腎コントラストがはっきりとしており、深部減衰や脈管不明瞭化も認める。ATI 1.00 dB/cm/MHzと高値で、肝生検で肝脂肪量は75%(S3)と診断されている。このようにATI値は組織学的な肝脂肪量とよく相関していることが分かる。検査時間は通常1分以内と短い時間で終了し、測定終了後に解析ボタンを押すと図4の画面が現れ、ATIの測定値や平均値、中央値が一覧になって表示される。後述するShear wave Elastographyによる

肝硬度測定値も同一画面に表示されるため、脂肪化の程度と線維化の程度が一目で分かる。ATIはCAPとは異なり、Bモード画面を見ながら測定部位を選択できる。しかし逆に恣意的に計測部位を決定することにもなるので、安定した測定値が得られる場所を選ぶことに注力すべきである。またATIは測定領域(region of interest、ROI)が大きく設定されているが、脈管など計測から外したい部分は自動的に取り除かれるため、比較的広範囲の脂肪分布を把握できることも特徴のひとつである。

ATIの肝脂肪化診断能

組織学的な肝脂肪化評価はNAS(NAFLD activity score)の脂肪化スコアを用いて、S0：肝脂肪化<5%、S1：5～33%、S2：>33～66%、S3：>66%と分類される。ATIと組織学的肝脂肪化ステージの比較についてはこれまでにいくつか報告がある。148例の慢性肝疾患

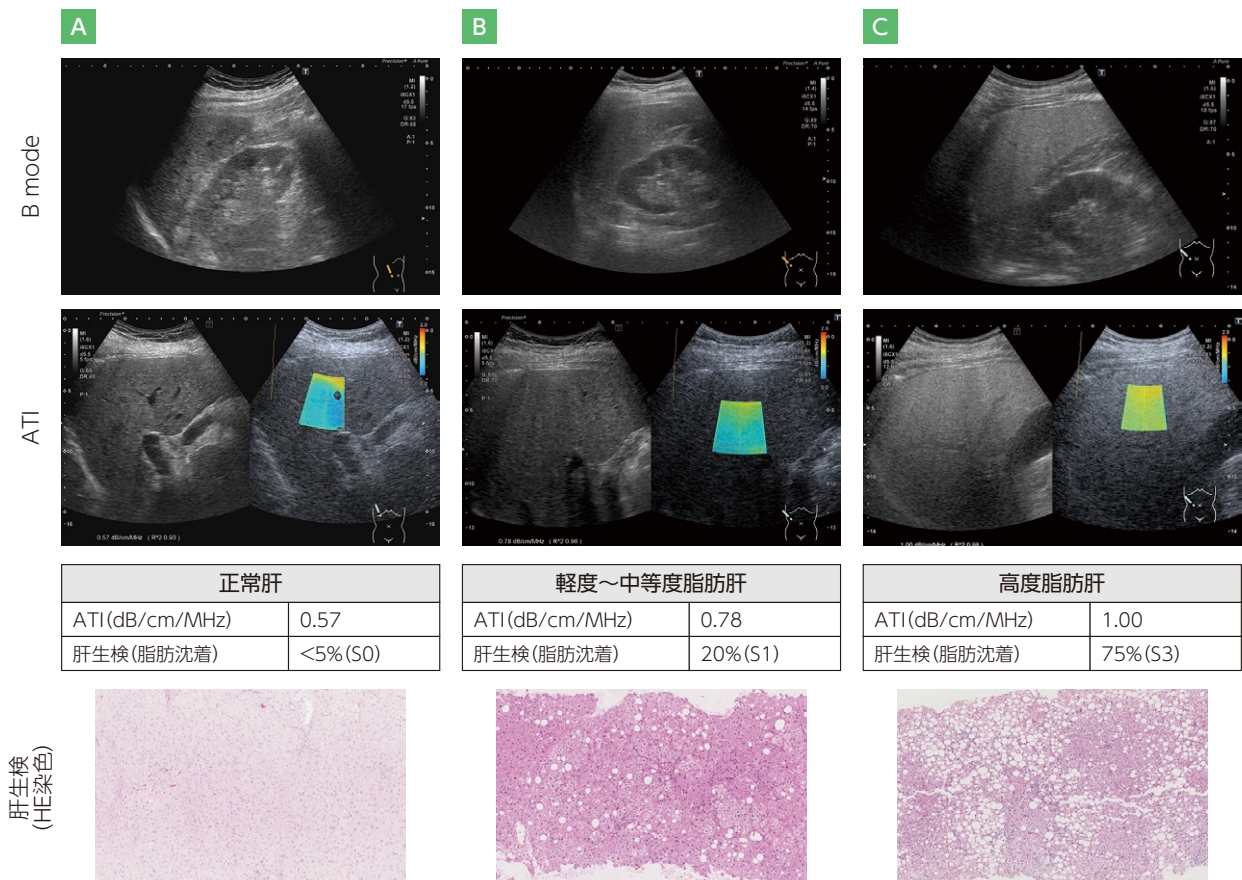


図3 ATIによる肝脂肪量測定

A. 症例1：正常肝 B. 症例2：軽度～中等度脂肪肝 C. 症例3：高度脂肪肝

HE：hematoxylin and eosin

(提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

患者を対象とした検討ではATIの中央値(四分位範囲)(dB/cm/MHz)はそれぞれ、S0:0.60(0.56~0.63)、S1:0.64(0.59~0.72)、S2:0.78(0.69~0.85)、S3:0.86(0.72~0.94)と、脂肪化ステージの上昇に伴いATI値は上昇した¹¹。また108例の慢性肝疾患患者を対象とした検討では肝の線維化や炎症はATI値に影響せず、ATI値に影響を及ぼす因子は肝脂肪化のみであった¹²。肝生検でNAFLDと診断された111例を対象とした検討では、ATIの肝脂肪化診断能(area under the receiver operating characteristic curve、AUROC)は、S1:0.88、S2:0.86、S3:0.79と良好であり、cut off値はそれぞれ、0.67、0.72、0.86 dB/cm/MHzであった¹³。**表1**は肝生検を基準とした場合のそれぞれの脂肪化

ステージ診断能につき既報をまとめたものであるが、脂肪肝(S1以上)診断のカットオフ値は0.64~0.69 dB/cm/MHzで、AUROCは0.81~0.93と非常に良好であった¹¹⁻¹⁵。またmagnetic resonance imaging-based proton density fat fraction(MRI-PDFF)により肝全体の脂肪量が正確に評価できることが知られるが、119例の慢性肝疾患患者でATIとMRI-PDFFを比較した結果、相関係数 $r=0.70$ と強い相関が認められた¹⁶。**図5**に当院でAplio a550またはAplio i700を用いて測定したATIに関するデータを示す。200名の慢性肝疾患患者を対象にATIとCAPを比較したところ、相関係数 $r=0.70$ と強い相関を認めた(**図5A**)。また、そのうち肝生検を実施した慢性肝疾患患者54名を

Shear Wave						
		Speed[m/s]		Elasticity[kPa]		Depth[cm]
		Average	SD	Average	SD	
☒	1	1.67	0.57	9.3	6.3	3.9
☒	2	1.61	0.32	7.0	3.1	4.9
☒	3	1.82	0.35	10.2	4.2	4.8
☒	4	1.66	0.44	7.7	5.2	4.0
☒	5	1.67	0.28	8.5	3.0	4.1
☒	6	1.52	0.55	8.2	4.7	4.1

		ATI[dB/cm/MHz]
☒	1	0.54
☒	2	0.56
☒	3	0.52
☒	4	0.54
☒	5	0.57

Application		Speed [m/s]	Elasticity [kPa]	ATI [dB/cm/MHz]
Measurement	Mean	1.63	8.5	0.55
	SD	0.11	1.0	0.02
	Median	1.62	8.3	0.54
	IQR	0.15	1.6	0.04
	IQR/Median	0.09	0.19	0.08

図4 測定値算出画面(症例1)

中段 5回のATIの測定値が表示されている。
 上段 同時に測定したShear wave Elastography(SWE)によるElasticity(肝弾性値)が表示されている。
 下段 ElasticityとATIの平均値(Mean)、標準偏差(SD: standard deviation)、中央値(Median)、四分位範囲(IQR: interquartile range)が表示され、測定値が一見して分かるようになっている。IQR/Medianは測定値のばらつきの指標である。
 (提供: 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

表1 ATIの脂肪肝(S1)診断能とカットオフ値(肝生検を基準としたもの)

対象	カットオフ値 (dB/cm/MHz)	AUROC	感度(%)	特異度(%)	参考文献
CLD(n=148)	0.66	0.85	68	88	Tada T, et al. Ultrasound Med Biol. 2019; 45(10): 2679-87.
CLD(n=108)	0.64	0.84	75	77	Bae JS, et al. Eur Radiol. 2019; 29(12): 6499-507.
NAFLD(n=101)	0.69	0.81	76	86	Dioguardi Burgio M, et al. Eur Radiol. 2020; 30(4): 2293-301.
NAFLD(n=111)	0.67	0.88	75	100	Sugimoto K, et al. Radiology. 2020; 296(3): 532-40.
NAFLD(n=102)	0.64	0.93	75	95	Lee DH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(4): 797-805 e7.

AUROC: area under the receiver operating characteristic curve
 CLD: chronic liver disease、NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

対象とした検討では、組織学的な肝脂肪化の増悪とともにATI値が有意に上昇する傾向が見られた($p < 0.001$, Jonckheere-Terpstra test, 図5B)。ATIの脂肪肝(S1以上)診断能は0.67 dB/cm/MHzをカットオフ値として、AUROC 0.90(感度86%、特異度91%)と非常に良好であり、S2、S3診断能もそれぞれAUROC 0.81、0.93と良好であった(図5C)。

ATI、今後の展望

ATIは腹部超音波検査中に短時間で簡便に肝脂肪量を定量化できる優れた脂肪肝診断ツールである。組織学的な肝脂肪化ステージともよく相関し、さらに肝脂肪量測定機器としてエビデンスが集積されたCAPやMRI-PDFFともよく相関する。ATIは比較的新しい手法でエビデンスの構築はこれからであるが、①特別な装置を要さない、②Bモード画面を参照しながら測定できる、③腹水貯留例でも測定可能、などのメリットがあり、今後の脂肪肝診療における重要なツールとして期待される。

3. エラストグラフィを用いた肝線維化診断

慢性肝疾患と肝線維化

慢性炎症に伴って生じる肝の線維化は年余にわたり蓄積した肝臓へのダメージのいわば「積分値」であり、肝がんや肝不全といった肝関連合併症の発生を予測する上で最も重要な因子と考えられている。

NAFLDにおいても肝線維化は肝関連イベント発生や予後と最も関連する因子であることが近年の報告から明らかになってきた。4,428例のNAFLD症例を対象としたシステマティックレビュー・メタアナリシスでは、線維化進行とともに総死亡、肝関連死、肝関連イベント発生リスクが増加することが明らかとなった¹⁷。またNAFLD 1,773例を対象とした前向き観察研究では、肝線維化進行は総死亡および肝がん、肝不全といった肝関連合併症と有意に関連する因子であった¹⁸。したがって、脂肪性肝疾患を含む慢性肝疾患診療において様々な臨床判断やリスク層別化を行う上で、肝線維化の程度を知ることは非常に重要である。また医療経済的視点からも、膨大なNAFLD患者の中から肝線維化が進展したハイリスク症例を効率よく拾い上げる需要が急速に高まっている。現在の肝線維化評価のゴールドスタンダードは肝生検である。肝生検は、肝障害の原因や線維化の程度を診断するための最終的な手段となるが、侵襲性が高く入院が必要で、繰り返しの評価には不向きで、サンプリングバイアス(肝生検で得られる組織は肝臓の5万分の1の体積しかない)や施設間で病理診断の不一致が生じる可能性がある。現実的には脂肪肝患者に対し線維化評価のためだけに肝生検を実施することは難しく、他の肝疾患との鑑別が困難な場合に生検が推奨される¹⁹。超音波検査は非侵襲的かつ簡便であり、肝の画像検査として通常第一に選択される。肝縁鈍化、実質の粗造なエコーパターン、肝表面の

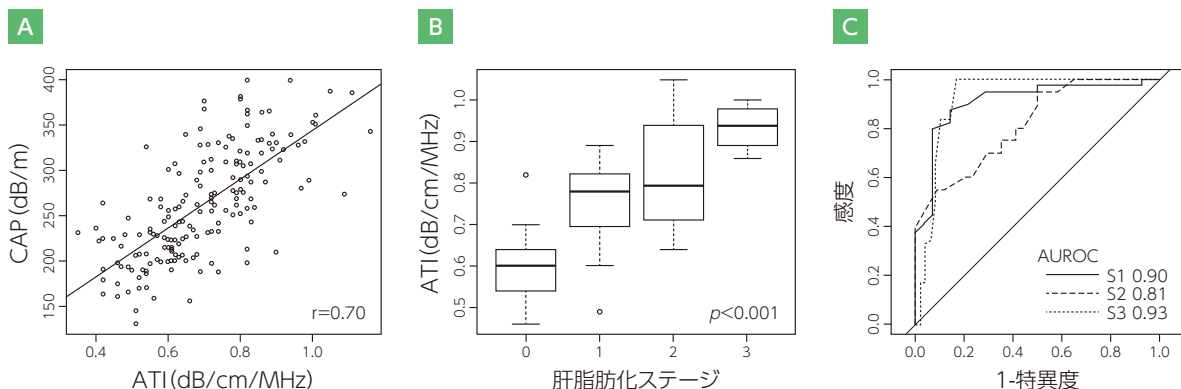


図5 ATIの肝脂肪化診断能(当院, Aplio a550またはAplio i700を使用)

A. ATIとCAPの関係($n=200$, $r=0.70$, $p < 0.001$, Pearson correlation coefficient)

B. 肝脂肪化ステージとATIの関係(S0: $n=14$, S1: $n=20$, S2: $n=15$, S3: $n=5$, $p < 0.001$, Jonckheere-Terpstra test)

C. ATIの肝脂肪化診断能

(提供: 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

結節上凹凸といったBモードの画像所見によりある程度の肝線維化評価は可能だが²⁰、定性的かつ主観的であり正確な線維化評価は難しい。

エラストグラフィとは

近年、肝線維化を定量的に評価できる画像診断法としてエラストグラフィが注目されている。エラストグラフィは非侵襲的に組織弾性を測定する装置であり、肝生検に代わる非侵襲的線維化診断法として非常に有用である。エラストグラフィには超音波とMRIによる方法がある。MRエラストグラフィ(MRE)は肝臓全体を評価できるため肝線維化診断能は極めて高く、治験などのエンドポイントに肝生検の代替として使用されている²¹。ただし機器装置の費用の問題、検査に要する人員や時間の制約もあり、汎用性や簡便性といった点では超音波エラストグラフィに劣る。超音波エラストグラフィは、その測定物理量の違いから2種類の方法に分けられる。ひとつは肝臓に一定の力を加えて生じる歪みの大きさを「硬さ」として計算するstrain imagingで、もうひとつは剪断波が肝内を伝播する速度を「硬さ」として計算するshear wave imagingである。現在の主流はshear wave imagingであるが、剪断波の励起法により、機械的振動によるtransient elastography (TE) と音響放射力(acoustic radiation force impulse, ARFI)によるshear wave elastography (SWE)に分けられる。SWEはさらにARFIの単回照射によるpoint SWEと複数回照射し二次元評価を行う2D-SWEに分類される(表2)²²。

超音波エラストグラフィの中では肝硬度測定装置を用いたTEが最も歴史が長く多くのエビデンスが集積しており、WHO(世界保健機関)、EASL(欧州肝臓

学会)、AASLD(米国肝臓学会)など国際的に認められたガイドラインでも参照されている。しかしTE測定のためには高額な専用プローブを要するため、実際は限られた専門機関でしか検査を実施できない。一方でSWEは汎用超音波診断機器のプローブのみで測定可能でBモード画像を参照しながら使用できるため、近年多くの施設で使用されるようになってきている。2D-SWEには現在、Canon-SWE(Canon Medical Systems, Japan)、GE-SWE(GE Healthcare, US)、SSI-SWE(SuperSonic Imagine, France)、ElastQ(Philips Healthcare, US)の4種類が存在する。SWEについても肝線維化診断法としてのエビデンスが徐々に蓄積されてきている。

SWEの原理

SWEは肝内を伝播するshear wave(剪断波)の速度から肝弾性値(肝硬度)を測定する画像診断法である。エコープローブから超音波が放射されると組織は後方に変位する。この力をacoustic radiation force impulse (ARFI)と呼ぶが、この際に組織の復元力が横方向に伝播することで剪断波が発生する。通常の超音波検査で用いられるBモードのパルスではARFIが弱いため、SWE測定の際にはパルス長の長い超音波を照射することで組織を変形させている。剪断波の伝播速度は組織が硬ければ速く、軟らかければ遅くなることが知られており、この伝播速度を計測することで、ヤング率を用いて肝弾性率を算出できる。 $V_s[m/s]$ を剪断波の伝播速度、組織の密度を ρ (生体内では1と近似できる)とすると、肝弾性率 $E[kPa]$ は、 $E=3\rho V_s^2$ の関係によって計算される。この肝弾性率が高いほど肝が変形しにくい、つまりは線維化が進行していると解釈される。

表2 超音波エラストグラフィの分類

励起法 \ 測定物理量	Strain imaging (歪み)	Shear wave imaging (剪断波)
手動的加圧	Strain elastography	
音響放射力	ARFI imaging	Point shear wave elastography 2D shear wave elastography
機械的振動		Transient elastography

(提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

SWEによる肝硬度測定の実際

基本的には前述のATI測定と同様であるが、測定は空腹時に、右肋間より安静呼吸下にて行う。2D-SWEのROIは当院では5～6か所程度を目安に測定し、中央値を代表値としている(図4)。測定値の信頼性については2D-SWEであれば視覚的に信頼性を担保する参照画像が得られればよいとされており、IQR/Median ≤ 0.5 を基準とするといった報告もある²²。Canon-SWEの特徴のひとつに、剪断波が伝播する時間を等高線で表したpropagation mapが表示できることが挙げられる。等高線表示は剪断波が組織に到達した時間を可視化したものであり、肝線維化が進むと剪断波の伝播が速くなり等高線の幅が広く、逆に肝線維化が軽度であれば剪断波の伝播が遅く等高線の幅は狭くなる。また剪断波の伝播が安定していれば等高線は平行に表示され、伝播が不良な際は等高線が乱れることから測定値の信頼度を視覚的に判断できる。なるべく等高線の乱れが少ない均一な領域に計測ROIを配置することで、安定した測定が可能となる²³。

2D-SWEは腹水存在下や皮下脂肪の厚い高度肥満者でも測定可能とされるが、肝硬度測定値は炎症や胆汁うっ滞、うっ血の影響を受けるため、これら因子の存在により肝硬度が上昇し、肝線維化を過大評価してしまう可能性があることに留意する必要がある²⁴。なお、最近Canon Medical Systemsの超音波装置では組織の粘性を反映するdispersion slopeを表示することも可能となっており、動物モデルを用いた検討から、組織粘性は炎症の程度と相関していることが確認されている²⁵。また実際のNAFLD症例を対象とした研究においても肝小葉内炎症の程度とdispersion slope値の相関が確認されており、脂肪肝における炎症の評価に有用な可能性がある^{13,15}。

図6は当院のNAFLD症例でCanon-SWEによる肝硬度測定を行った結果である。症例4(図6A)には線維化がなく、Bモードでは肝腎コントラスト陽性で脂肪肝の存在が示唆されるが、内部エコーは均一である。SWE 4.6 kPaと低値であり、propagation mapの乱れもない。肝生検では肝脂肪沈着が見られるものの線維化はほぼなし(F0)と診断されている。症例5(図6B)は内部エコーにやや粗造な慢性肝障害が示唆

され、SWE 8.9 kPaとやや高値である。propagation mapには乱れが見られる箇所もあるが、なるべく等高線が均一な場所で測定を試みている。組織学的には類洞周囲と門脈域の線維化を認めており、中等度線維化(F2)と診断されている。症例6(図6C)も内部エコーが粗造で慢性肝障害が示唆されるが、SWE 21.7 kPaと著明に高値である。肝組織構造自体が均一でないためかpropagation mapにも乱れが目立つ。肝生検では架橋形成や偽小葉の構築が見られ肝硬変(F4)と診断された。このようにSWEによる肝硬度測定値と肝線維化の程度はよく相関していることが分かる。

SWEの肝線維化診断能

Canon-SWEと肝線維化ステージの比較についてはこれまでいくつか報告がある。肝生検でNAFLDと診断された111例を対象としたAplio i800による検討では、組織学的な肝線維化ステージが上昇すると有意にSWEによる肝硬度測定値も上昇し、SWEによる肝線維化診断能(AUROC)は、F1: 0.79(感度64%、特異度90%)、F2: 0.88(感度75%、特異度86%)、F3: 0.90(感度85%、特異度79%)、F4: 0.95(感度100%、特異度82%)と非常に良好であった¹³。またAplio i900を用いたNAFLD 102例の検討でも同様に、AUROCはF1: 0.82(感度63%、特異度88%、カットオフ値6.3 kPa)、F2: 0.87(感度89%、特異度77%、カットオフ値7.6 kPa)、F3: 0.95(感度100%、特異度85%、カットオフ値9.0 kPa)と良好であった¹⁵。また537例の慢性肝疾患患者でTE(FibroScan[®])とCanon-SWEを比較した報告では、相関係数 $r=0.932$ と両者は強く相関していた²⁶。同報告においてTE 12 kPa以上の肝硬度が高い症例においてはTEに比べSWEが低くなる傾向にあるとされる。剪断波の励起法による違いによるものかもしれないが、TEで構築されたカットオフ値をSWEにそのまま適用することはできないことが示唆される。最新の超音波エラストグラフィのコンセンサスステートメントによれば、ウイルス性肝疾患とNAFLDにおけるSWEのカットオフ値は、 ≤ 5 kPa(1.3 m/sec)で正常の可能性が高い、 < 9 kPa(1.7 m/sec)で他の臨床症状がなければ高度線維化を除外、症状があればさらなる検査が必要、 $9 \sim 13$ kPa(1.7～2.1 m/sec)で高度肝線維化の疑い、 > 13 kPa(2.1 m/sec)で高度線維化～代償性肝硬変、 > 17.0 kPa(2.4 m/sec)で門脈圧亢進症の

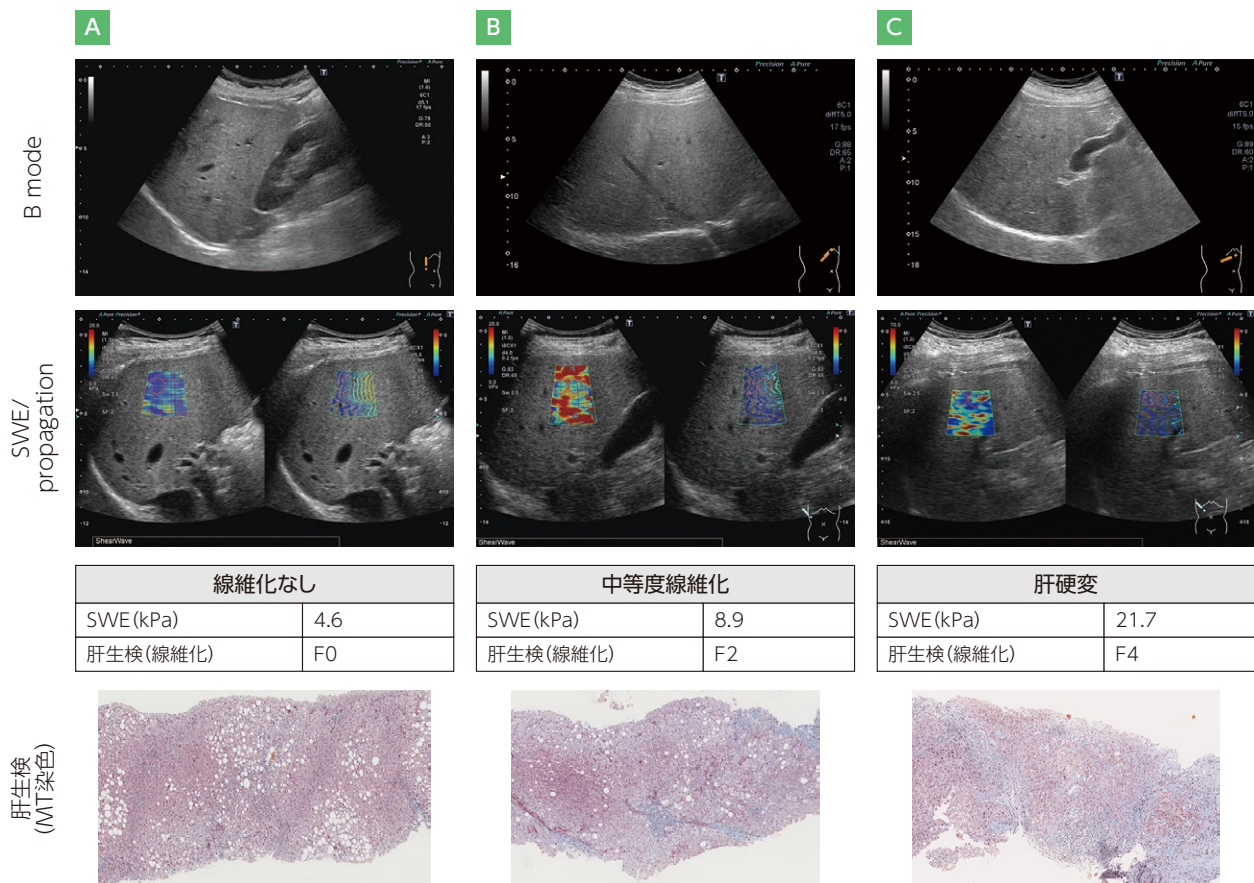


図6 Canon-SWEによる肝硬度測定

A. 症例4：線維化なし B. 症例5：中等度線維化 C. 症例6：肝硬変
 MT：Masson trichrome
 (提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

疑い、という解釈が推奨された²⁷。

図7に当院でAplio a550またはAplio i700を用いて測定したSWEに関するデータを示す。200名の慢性肝疾患患者を対象にSWEとTE (FibroScan®) を比較したところ、相関係数 $r=0.78$ と強い相関を認めた (図7A)。また、そのうち肝生検を実施した慢性肝疾患患者54名を対象とした検討では、組織学的な肝線維化ステージの上昇とともにSWEが上昇する傾向が見られた (図7B)。SWEのF2/F3/F4診断能はそれぞれ、AUROC 0.76/0.77/0.86と非常に良好であった (図7C)。

肝硬度と肝イベント発生リスク

肝硬度は肝線維化診断のみならず、肝イベントリスク層別化にも有用であることが様々な研究から明らかとなっている。当院の慢性C型肝炎患者1,146人を対象にTE (肝硬度測定装置) を用いて肝硬度測定を行い6.6年経過観察した。その結果190人が肝細胞

がんを発症したが、肝硬度で層別化した5年累積発がん率はそれぞれ、1.7% (≤ 5 kPa)、3.3% (5.1~10 kPa)、16.7% (10.1~15 kPa)、24.4% (15.1~20 kPa)、36.3% (20.1~25 kPa)、43.7% (> 25 kPa) と肝硬度が高くなるほど発がん率が上昇する傾向が見られた²⁸。また当院で経口治療薬によりウイルス駆除を達成した慢性C型肝炎患者624人を対象に4.5年経過観察した結果、24人が肝細胞がんを発症した。治療前の肝硬度測定値10 kPa以上の患者183例からは20例が発がんし、10kPa未満の患者441例からは4例が発がんが見られた²⁹。すなわち、治療開始前に肝硬度が10 kPa以上の症例では10 kPa未満の症例に比べ、ウイルス駆除後の発がん率が有意に高かった (4年肝発がんリスク：9.8% vs 0.7%、 $p < 0.001$, log-rank test)。またNAFLDにおいても、経時的な肝硬度の上昇が肝関連イベントの独立したリスク因子であることが報告されている³⁰。このように、TEで測定された

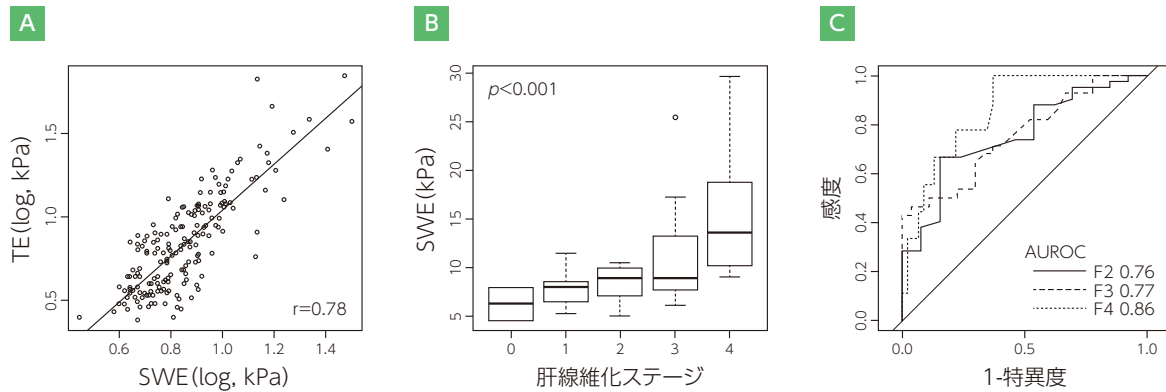


図7 Canon-SWEの肝線維化診断能(当院、Aplio a550またはAplio i700を使用)

A. Canon-SWEとTE(肝硬度測定装置)の関係($n=200$, $r=0.78$, $p<0.001$, Pearson correlation coefficient)

B. 肝線維化ステージとCanon-SWEの関係(F0 : $n=2$, F1 : $n=11$, F2 : $n=14$, F3 : $n=18$, F4 : $n=9$, $p<0.001$, Jonckheere-Terpstra test)

C. Canon-SWEの肝線維化診断能

(提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

肝硬度で肝イベントリスクの層別化が可能である。

2D-SWEが広く使用されるようになったのはここ数年であるため2D-SWEにより得られた肝硬度と肝イベントリスクの関係に関するデータはまだ少ないが、430名の慢性B型肝炎患者を対象とした研究で、2D-SWEの4年以内の肝イベント予測能はAUROC 0.86と優れており、TE(AUROC 0.88)と同程度で組織学的肝線維化ステージ(AUROC 0.72)より優れていた、という報告がある³¹。肝硬度による肝線維化診断ももちろん重要であるが、実臨床においては肝発がんや肝不全化などのイベントを発症しやすいかどうかを判断することが最も重要なポイントであるため、今後NAFLDなど他の慢性肝疾患についても2D-SWEと肝イベントリスクの関係についての長期観察の結果が待たれる。

SWE、今後の展望

慢性肝疾患において高度線維化進展例では様々な肝イベント発生リスクが高いことが明らかとなっている。肝生検は侵襲性が高いこともあり、高額な専用機器を要するなどの制約がなく汎用超音波機器のみで非侵襲的肝線維化診断が可能なSWEへの期待は大きい。ある程度の規模の市中病院や健診施設での導入ハードルも低いと考えられ、脂肪肝をはじめとする慢性肝疾患における高リスク群の囲い込み法として、今後さらなる普及が期待される。

4. 肝静脈波形を用いた肝線維化診断

肝線維化診断の実際

超音波検査を用いたびまん性肝疾患の診断、特にその線維化評価においては、前述の通りエラストグラフィを用いた定量的評価が非常に有用である。しかしエラストグラフィを実施するためには特殊なデバイスやソフトウェアが必要であり、実際は肝臓専門施設ではない市中病院やクリニック、健診施設などの大半で未だ導入されていない状況である。明らかな肝形態の変化を生じる程度まで病態が進展していればBモード画像のみでも肝硬変を疑うことができるかもしれないが、慢性肝炎か肝硬変かをBモード画像のみで検出することは通常困難である。

肝静脈波形と肝線維化

超音波パルスドプラを用いて肝静脈血流を計測すると、正常肝では図8Aに示すような波形が描出される。これは“肝静脈波形”と呼ばれ、心拍動により生じる肝静脈血流の変化を反映したものである。具体的には、右房の収縮に伴う求肝性(逆流性)血流のA波、右室収縮に伴う遠肝性(順行性)血流のS波、右室拡張に伴う遠肝性(順行性)血流のD波、の3つの波から形成される³²。通常はS波よりD波の方が小さいが、心収縮時の逆流成分が多くなると肝から心臓へ向かう血流が減少し、S波がD波より小さくなる。このことを利用して三尖弁閉鎖不全が検出可能であり、肝静脈波形は

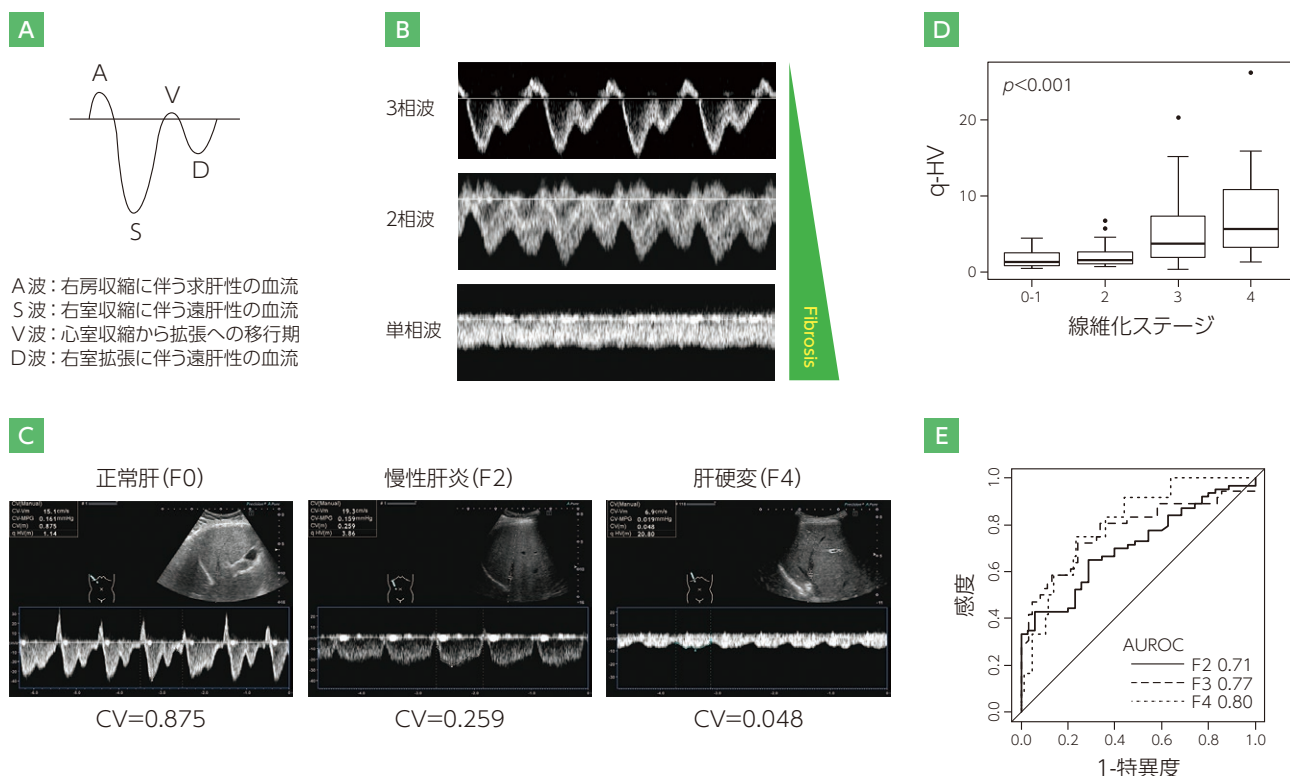


図8 肝静脈波形と肝線維化の関係

- A. 肝静脈波形の成り立ち
 - B. 肝静脈波形の変化と肝線維化の関係
 - C. 正常肝、慢性肝炎、肝硬変におけるCV値
 - D. q-HVと肝線維化ステージの関係 (F0-1 : n = 40, F2 : n = 29, F3 : n = 29, F4 : n = 12, $p < 0.001$, Jonckheere-Terpstra test)
 - E. q-HVの肝線維化診断能 (NAFLD 110例での検討)
- (提供：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

循環器領域では右心系評価として利用される³³。また肝静脈流出路が閉塞した病態においては心拍動による肝静脈血流変化が生じず平坦化するため、例えばバッドキアリ症候群などでの血管閉塞の評価にも利用できる³⁴。

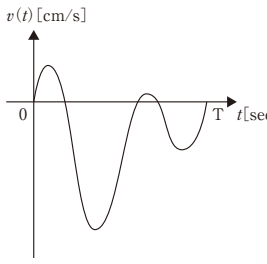
このように肝静脈波形は肝静脈流出路から右心系の情報を得る上で有用な検査であるが、肝線維化評価にも用いることができる。正常肝では肝静脈波形は3相波となるが、肝線維化が進展すると図8Bのように2相波、単相波へと波形が平坦化することが知られる。この変化は肝静脈の脈管コンプライアンス、すなわち静脈を裏打ちする肝組織コンプライアンスが肝線維化進展に伴い低下するために生じると考えられている。したがって、肝静脈波形の平坦化の程度から肝線維化進展をある程度類推することができる。肝静脈波形の測定は右肝静脈の下大静脈から1～3cm

の部位にROIを設定して実施する。また、強くいきむと胸腔内圧および腹圧上昇により波形が平坦化し、深吸気時には遠肝性血流が増加するため、安静呼吸または軽く息止めして波形を測定する必要がある。

肝静脈波形の定量化による肝線維化診断

肝静脈波形と肝線維化の関係は古くから知られており、1991年にBolondiらが初めて報告した³⁵。しかしその後、肝静脈波形を用いた肝線維化評価についてはあまり進展したとは言えず、おそらくその要因は肝静脈波形の評価法が主観的であったことにあると思われる。さらに2000年代に入りエラストグラフィによる定量的・客観的評価が台頭してきたことも追い打ちをかけたと考えられる。肝静脈波形が定量的に評価できれば汎用性の高い簡便かつ安価な肝線維化評価法になる可能性があり、我々は波形の定量化を検討した。

肝静脈波形を定量化するために変動係数(coefficient of variation、CV)を用いた。CVはばらつきの指標として用いられ、標準偏差を平均で除して計算される。肝静脈波形においては、静脈血流速の標準偏差を平均流速で割った値で流速のCVを求めることができるが、下記のように数式を変換すると、超音波機器内で算出可能な平均圧較差(mean pressure gradient、MPG)と平均流速(v_{m_peak})で表される³⁶。



$$CV = \frac{\sqrt{\left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (v_i - v_{m_peak})^2 \right|}}{v_{m_peak}}$$

$$= \frac{\sqrt{\left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n v_i^2 - (v_{m_peak})^2 \right|}}{v_{m_peak}}$$

$$= \frac{\sqrt{\left| \frac{1}{4} MPG - (v_{m_peak})^2 \right|}}{v_{m_peak}}$$

※ v_i : 時間[i]における肝静脈流速、 v_{m_peak} : 1波形分(時間[0]から[T])の平均流速、MPG: 1波形分(時間[0]から[T])の平均圧較差

正常肝(F0)、慢性肝炎(F2)、肝硬変(F4)症例で肝静脈流速のCVを求めると、**図8C**の通り肝線維化進行に伴い波形が平坦化しCVが減少していることが分かる。肝静脈流速CVの逆数をq-HVと定義し、当院で肝生検を実施したNAFLD110例を対象として肝線維化ステージと比較すると、肝線維化進行に伴い有意にq-HVが上昇した(**図8D**、 $p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra test)。また肝線維化ステージF2、F3、F4

の線維化診断能はそれぞれAUROC 0.71、0.77、0.80と、q-HVは良好な肝線維化指標になると考えられた(**図8E**)。さらに肝静脈波形は高度の炎症や脂肪沈着による影響を受けにくい可能性がある。例えば**図9A**は急性肝障害症例の入院時と改善後の肝静脈波形と肝硬度を測定した結果であるが、肝硬度は炎症の影響を大きく受けるが、波形は肝障害時と改善後でほとんど変化がなかった。また**図9B**のように高度肥満で皮下脂肪が厚く肝硬度測定装置による肝硬度測定が困難な症例でも、肝静脈が描出できれば静脈波形は測定可能であり、q-HVは肝線維化ステージとも合致していた。さらに、高度のうっ血肝から肝硬変へと進展する特殊なFontan術後症例においても、肝静脈波形変化はうっ血の影響を受けずに肝線維化進行を反映する可能性が報告されている^{37,38}。

肝静脈波形、今後の展望

パルスドプラは超音波装置に標準搭載されており、エラストグラフィのない医療機関においては肝静脈波形の定量的評価が有用な肝線維化評価手段となる可能性がある。本稿で紹介したパラメータはすべて汎用超音波機器内で計算可能であり、計算式を登録しておけばどの超音波機器でも表示させることができる。肝静脈波形はエラストグラフィと違って炎症・脂肪沈着・うっ血の影響を受けにくい可能性も示唆され、今後さらなるエビデンスの蓄積がなされ広く普及することを期待している。

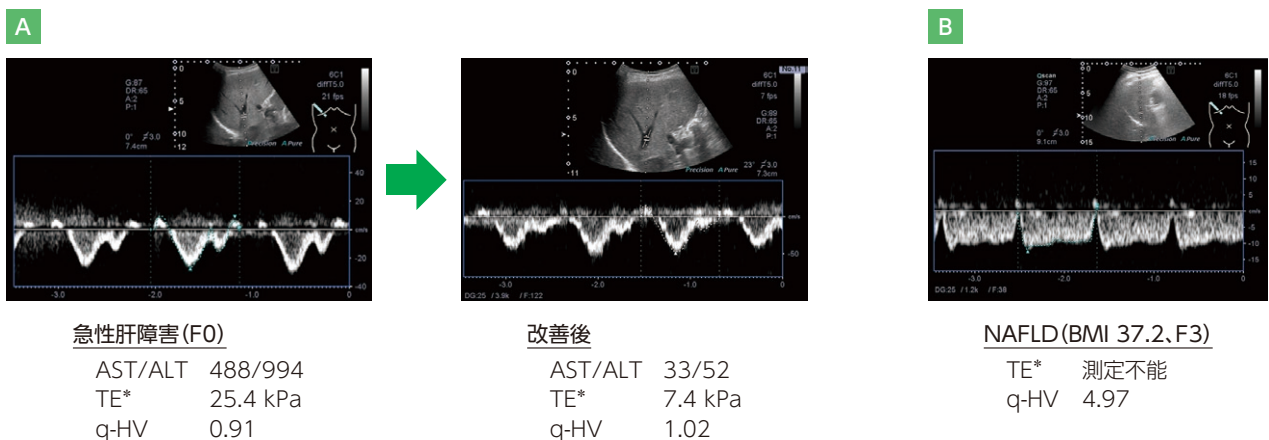


図9 肝静脈波形の有用性

A. 急性肝障害症例 B. 高度肥満症例

*TE: transient elastography(FibroScan®)

(提供: 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 中塚拓馬 先生)

5. おわりに

脂肪性肝疾患の増加を背景として腹部超音波検査が必要とされる場面が増えていると思われる。NAFLD患者数は膨大であり増加の一途を辿っているが、NAFLD全体としては肝がんや肝不全に至る割合はウイルス性肝炎と比較して非常に低率である³⁹。従って、肝関連イベント発症リスクの高い症例を拾い上げる手段として、エラストグラフィを用いた肝硬度測定の重要性はさらに高まると考えられる。またNAFLD症例においては肝のみならず心血管イベントや肝臓以外の悪性腫瘍リスク上昇など、メタボリックシンドロームに関連した肝以外の合併症も重要である。そのため超音波減衰法を用いた肝脂肪の定量的評価により、脂肪肝症例を早期に拾い上げ、適切に疾病予防を実施する必要がある。臨床イベントリスク層別化、侵襲的検査の回避、医療費削減といった観点から、非侵襲的定量的検査であるSWE、ATIが広く普及することを期待する。

本稿のコメントや数値については、ご執筆いただいた中塚先生のご意見・ご感想が含まれます。

FibroScanはEchosens社製肝硬度測定装置です。

参考文献

1. Younossi Z, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(1): 11-20.
2. Nakatsuka T, et al. Liver Int. 2022; 42(9): 1955-68.
3. Paik JM, et al. Hepatology. 2020; 72(5): 1605-16.
4. Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2019; 54(4): 367-76.
5. Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2015; 50(3): 350-60.
6. Nagaoki Y, et al. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 306.
7. Dasarathy S, et al. J Hepatol. 2009; 51(6): 1061-7.
8. Hernaez R, et al. Hepatology. 2011; 54(3): 1082-90.
9. Simon TG, et al. Gut. 2021; 70(7): 1375-82.
10. Ferraioli G, et al. Radiology. 2022; 302(3): 495-506.
11. Tada T, et al. Ultrasound Med Biol. 2019; 45(10): 2679-87.
12. Bae JS, et al. Eur Radiol. 2019; 29(12): 6499-507.
13. Sugimoto K, et al. Radiology. 2020; 296(3): 532-40.
14. Dioguardi Burgio M, et al. Eur Radiol. 2020; 30(4): 2293-301.
15. Lee DH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(4): 797-805 e7.
16. Tada T, et al. Hepatol Res. 2020; 50(12): 1319-27.
17. Taylor RS, et al. Gastroenterology. 2020; 158(6): 1611-25 e12.
18. Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2021; 385(17): 1559-69.
19. Eslam M, et al. Hepatol Int. 2020; 14(6): 889-919.
20. Nishiura T, et al. Br J Radiol. 2005; 78(927): 189-97.
21. Dulai PS, et al. J Hepatol. 2016; 65(5): 1006-16.
22. Chung M, et al. Abdom Radiol(NY). 2019; 44(10): 3285-94.
23. Dubinsky TJ, et al. J Ultrasound Med. 2019; 38(6): 1611-6.
24. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2021; 75(3): 659-89.
25. Sugimoto K, et al. Ultrasound Med Biol. 2018; 44(9): 2018-24.
26. Ronot M, et al. Eur Radiol. 2021; 31(3): 1578-87.
27. Barr RG, et al. Radiology. 2020; 296(2): 263-74.
28. Nakagomi R, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34(5): 921-8.
29. Nakatsuka T, et al. J Hepatol. 2022; 77(2): 569-71.
30. Petta S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(4): 806-15 e5.
31. Wu M, et al. Radiology. 2020; 295(2): 353-60.
32. Scheinfeld MH, et al. Radiographics. 2009; 29(7): 2081-98.
33. Abu-Yousef MM. AJR Am J Roentgenol. 1991; 156(1): 79-83.
34. Nakatsuka T, et al. Medicine (Baltimore). 2019; 98(45): e17877.
35. Bolondi L, et al. Radiology. 1991; 178(2): 513-6.
36. Soroida Y, et al. Ultrasound Med Biol. 2019; 45(9): 2363-71.
37. Nakatsuka T, et al. Hepatol Res. 2019; 49(3): 304-13.
38. Koizumi Y, et al. J Med Ultrason(2001). 2021; 48(2): 235-44.
39. Bhala N, et al. Hepatology. 2011; 54(4): 1208-16.

[一般名称] 汎用超音波画像診断装置	[販売名] 超音波診断装置	Aplio i900 TUS-AI900	[認証番号] 228ABBZX00020000
[一般名称] 汎用超音波画像診断装置	[販売名] 超音波診断装置	Aplio i800 TUS-AI800	[認証番号] 228ABBZX00021000
[一般名称] 汎用超音波画像診断装置	[販売名] 超音波診断装置	Aplio i700 TUS-AI700	[認証番号] 228ABBZX00022000
[一般名称] 汎用超音波画像診断装置	[販売名] 超音波診断装置	Aplio a550 CUS-AA550	[認証番号] 230ABBZX00019000

キヤノンメディカルシステムズ株式会社

本社 〒324-8550 栃木県大田原市下石上1385番地

<https://jp.medical.canon>

© Canon Medical Systems Corporation 2023

キヤノンメディカルシステムズ株式会社は、品質マネジメントシステムの国際規格ISO 9001及びISO 13485の認証を取得しています。
キヤノンメディカルシステムズ株式会社は、環境マネジメントシステムの国際規格ISO 14001の認証を取得しています。

Made For life