

Real-time Tissue Elastography、Shear Wave Measurement を用いた非侵襲的肝病態診断：一本のプロブで身近なものに

Non-invasive Diagnosis of Liver Clinical Condition by Real-time Tissue Elastography and Shear Wave Measurement
: Get More Accessible by One Probe

矢田 典久 Norihisa Yada

工藤 正俊 Masatoshi Kudo

近畿大学医学部消化器内科

非侵襲的に肝線維化診断が行えると考えられている超音波エラストグラフィは、測定物理量と励起法によってShear wave imagingとStrain imagingとに分類できる。日立アロカメディカル株式会社は、新たにコンベックスプロブによるShear wave imagingとStrain imagingを開発した。Shear Wave Measurement(SWM)というShear wave imagingは、VsNという独自の信頼性表示機能を有しており、測定されたVs値が正しいものかどうかを容易に判断できる。また、コンベックスプロブでReal-time Tissue Elastography^{*1}(RTE)も行えるようになったことで、肥満症例での検査を容易にした。Shear wave imagingとStrain imagingとを両方施行し肝臓の病態を把握するという考え方であるCombinational elastographyを一本のプロブで行えるようになったことで、非侵襲的肝臓病態診断がより身近なものになったと言える。

Ultrasound Elastography, which is regarded to be used for non-invasive diagnosis of liver fibrosis, can be classified to Shear wave imaging and Strain imaging from measuring physical quantity and excitation method. Hitachi Aloka Medical, Ltd. has newly developed Shear wave imaging and Strain imaging with a convex probe. Its Shear wave imaging named Shear Wave Measurement(SWM) supports the display of unique reliability index named VsN, and enables to judge easily if a measured Vs value is correct or not. Additionally, Real-time Tissue Elastography^{*1}(RTE) support by a convex probe has facilitated examinations in obese cases. Combinational Elastography, the idea to conduct both Shear wave imaging and Strain imaging to grasp the clinical condition of liver, has got realized by one probe. It can be said that non-invasive diagnosis of liver clinical condition has got more accessible.

Key Words: Shear Wave Measurement, Real-time Tissue Elastography, Convex Probe, Combinational Elastography

1. はじめに

肝臓の線維化の状態や炎症の程度などを理解することは、ウイルス性肝疾患をはじめとしてみんな性肝疾患の治療方針決定や予後の見極めを行ううえで非常に重要である。肝生検がgold standardとされてきたが、疼痛や出血などの侵襲性があること、sampling errorの可能性があることなどの問題がある。

近年、超音波エラストグラフィ Ultrasound Elastography



は、非侵襲的に肝線維化の程度を評価できるツールであると認識されるようになってきたが、肝発癌リスク評価などにも利用できる可能性が報告されている¹⁾²⁾。また、炎症・黄疸・鬱血などにより肝硬度は大きく変化することも報告されている^{3)~6)}。超音波エラストグラフィには非常に多くの装置が存在するが、装置によって測定物理量や励起法(どのような方法で測定する物理現象を発生させるか)が異なるため、その

違いを理解して利用する必要がある(表1)。

表1：超音波エラストグラフィの分類

励起法と測定物理量の違いにより分類できる。RTE：Real-time Tissue Elastography、VTI：Virtual Touch Imaging、VTQ：Virtual Touch Quantification、SWE：Shear Wave Elastography

Shiina T. JSUM Ultrasound Elastography Practice Guidelines. J Med Ultrasonics 2013
Shiina T, Kudo M, et al.: WFUMB Practice Guideline on Ultrasound Elastography. UMB 2015
から引用修正

| 測定物理量 励起法 | Strain imaging  | Shear wave imaging  |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用手的加圧 (振動・心拍) Manual compression | Strain elastography ・ RTE:日立アロカメディカル ・ Elastography | |
| 音響的加圧 ARFI (acoustic radiation force Impulse) | ARFI imaging | Point shear wave elastography ・ SWM:日立アロカメディカル ・ VTQ ・ ElastPQ |
| | ・ VTI | Shear wave elastography ・ SWE |
| | | Transient elastography ・ FibroScan |
| 機械的加圧 Mechanical impulse | | |

2. Shear wave imaging

せん断波shear waveは硬いものほど速く伝播するという性質を有し、生体組織を均一な組織であると仮定すると、 $E = 3\rho V_s^2$ (E :弾性率[kPa]、 ρ :密度[kg/m³]、 V_s :せん断波伝播速度[m/s])の関係が成り立つ。そのためせん断波の伝播速度を測定することで組織の硬さを測定することができる。プローブ自体が振動することで肝組織にせん断波を発生させる装置のほか、収束超音波により組織にせん断波を伝播させる装置がある。また、測定結果は、肝硬度(弾性率)やVs値で表されたり、カラーマッピング表示したりする装置などがある。これらはVs値を測定することで肝硬度を算出するデバイスでありShear wave imagingと呼ばれる。肝硬度あるいはVs値は、肝線維化の進行とともに漸増し、肝線維化の診断、特に肝硬変の診断に有用であるとされている。また、肝硬度が高いほど肝発癌率が高いことがC型慢性肝炎およびB型慢性肝炎で示されている¹⁾²⁾。

3. Shear Wave Measurement(SWM)

このように肝線維化以外の情報も得ることができるものとして注目されている肝硬度測定方法Shear wave imagingであるが日立アロカメディカル社製HIVISION Ascendus^{※2}でも施行可能となった。Shear Wave Measurement(SWM)と名付けられたこのエラストグラフィは、コンベックスプローブを用いて実施する。ほかのエラストグラフィと同様、仰臥位で右上肢を拳上させ、右肋間から肝右葉を描出し、自然な呼吸下で息止めを行い測定する。測定ボタンを押すと収束超音波によるせん断波が発生し、約2秒後にVs値が表示され

る。その際、1×1.5cmの関心領域(ROI: Region of Interest)内やROIの肝表面側には脈管などがなるべく入らない位置を選択し、均一なpush pulseにより十分なせん断波が発生するように注意する必要がある。SWMは、Vs値をピンポイントで測定するエラストグラフィであり、Point shear wave elastographyに分類される(表1)。

複数回の測定の中で極端な外れ値を示す場合は、その外れ値が正しくない測定結果であるかもしれないと疑うことができるが、測定結果にばらつきがない場合、その結果が正しいと考えてしまう。しかし、その全てが誤っている可能性もある。SWMの最大の特徴は、測定結果の信頼性を表示する機能を有している点である。SWMでは1回の測定で、ROI内部で複数ポイントの計測を行い、その中央値を測定結果として表示している。Vs値の分布はヒストグラム表示され、Vs値の四分位値範囲(IQR: Inter Quartile Range)も表示されるため、測定値にばらつきが多いかどうか、一目で確認できる。また、測定値に大きなばらつきがある場合や乱れた波形などは除いてVs値が計算される。その際、計測に用いられたサンプル数の割合を数値化したものは、VsNとして表示される(図1)。

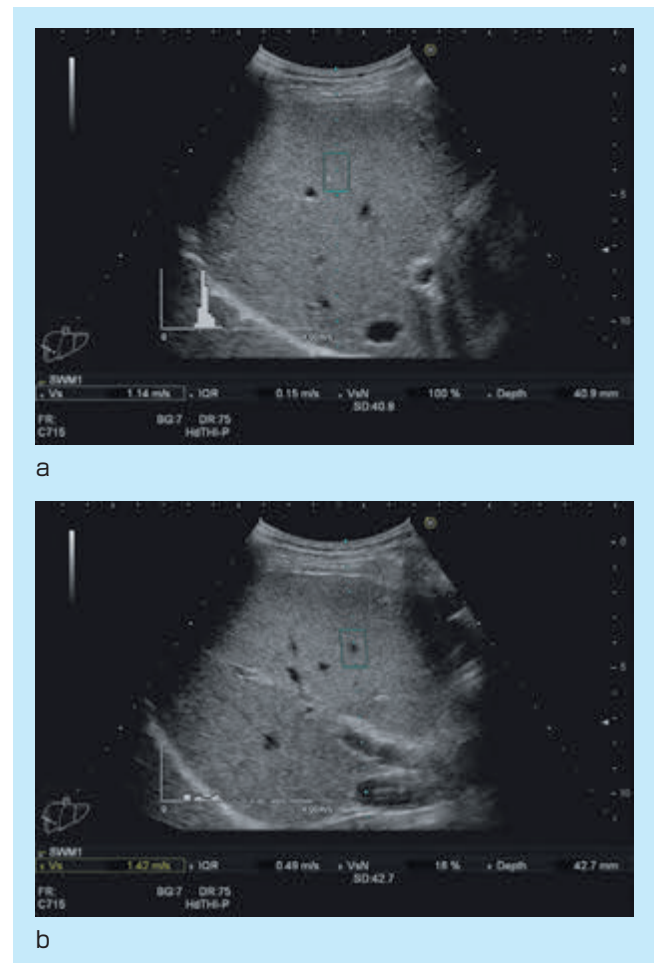


図1：Shear Wave Measurementの測定画面

適切な測定では、ヒストグラムが高いピークを有する正規分布を示し、IQRも低値となる。また、多くの測定結果が有効値であり、VsNも高値を示す(a)。ROIの中に大きな脈管が含まれるなど不適切な測定では、ヒストグラムが広くなり、IQRが高く、VsNは低値を示す(b)。

われわれは、186症例の肝疾患患者に対してSWMと同時に3種類のShear wave imagingでもVs計測を行い、その測定結果を比較検討した。その結果、各装置間のVs値は、お互いに高い相関性を示していることが確認できた(図2)。しかし、各装置間で見られたVs値の差(ばらつき)ΔVs(ΔVsが大きければ、いずれかの装置で正しく測定できていないことを意味する)をVsNごとに比較すると、VsNが60未満の際にΔ

Vsが0.75m/s以上になる割合が急増し、さらに体表から肝表面までの距離が2cmを超えるとVsNが60未満になる割合が高いことが分かった(図3、図4)。つまり、体表から肝までの距離は2cm未満が望ましく、VsNは60以上であれば測定結果の信頼性が高いが、逆にVsNが60未満の場合には、測定値は本来の肝硬度ではない可能性があることが判断することができる。

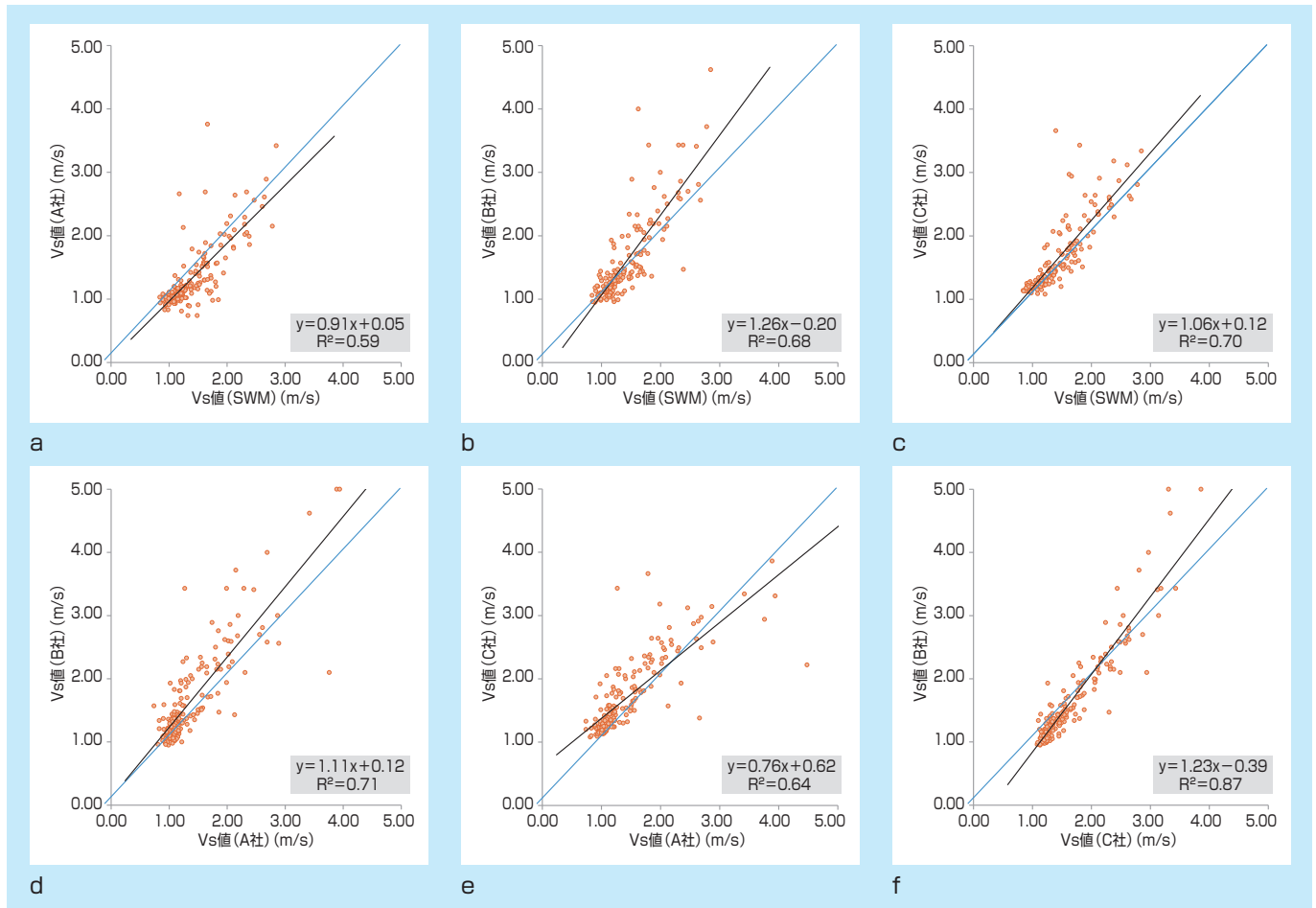


図2：各装置間のVs値の相関性

各装置間のVs値の比較では、いずれの場合も高い相関性を示した。

SWM-A社(a)、SWM-B社(b)、SWM-C社(c)、A社-B社(d)、A社-C社(e)、C社-B社(f)

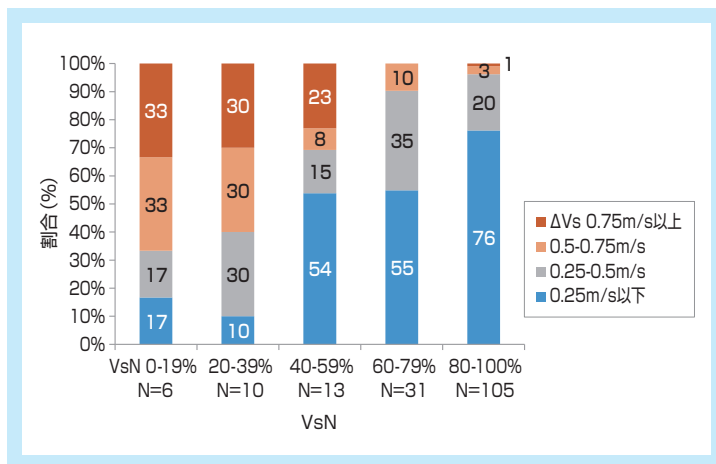


図3：VsNとΔVsとの関係

VsNが60未満になると、各装置間のVsの差(ΔVs)は大きくなり、適切な測定が困難になりやすいたことが分かった。

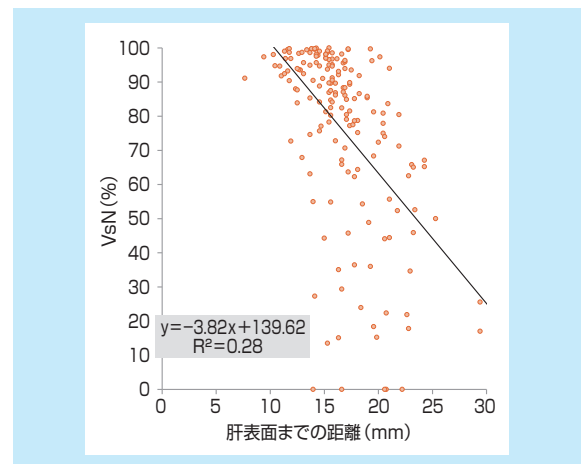


図4：体表から肝表面までの距離とVsNとの関係

体表から肝表面までの距離が2cmを超えると、VsNは60未満になることが多く分かった。

4. Strain imaging

RTEは、組織の相対的なひずみstrainの程度をリアルタイムにカラー表示することができるデバイスであり、Strain imagingと呼ばれる。組織に一定の外力が加わった場合、硬い部位は軟らかい部位に比べて相対的にひずみが小さくなる。RTEはROI内の変位量を測定し空間微分することで相対的ひずみ量を算出し、相対的なひずみが小さい領域(相対的に硬い部位)は青色、相対的なひずみが大きい領域(相対的に軟らかい部位)は赤色、平均的な領域は緑色として256階調にリアルタイムにカラーマッピング表示できる。C型慢性肝炎などのびまん性慢性肝疾患をRTEで観察すると、肝線維化が進行するにつれて相対的低ひずみ領域である青い領域が増し、テクスチャの乱れた粗い画像になってくる。このような慢性肝疾患での相対的なひずみの変化は、肝線維化の進行状況を反映したものである⁷⁾。特徴量という画像解析パラメーターで解析すると、線維化が進行するとともに、MEAN(平均的ひずみの平均値)は漸減、SD(ひずみの平均値の標準偏差)は漸増、AREA(低ひずみ領域である青い領域の面積)は漸増することが分かった。客観的な肝線維化診断を目的として、C型慢性肝炎症例での肝生検診断を教師データとし、これらの特徴量を用いて算出された重回帰式Liver Fibrosis Index(LFI)は、超音波装置の計測ツールで容易に計測でき

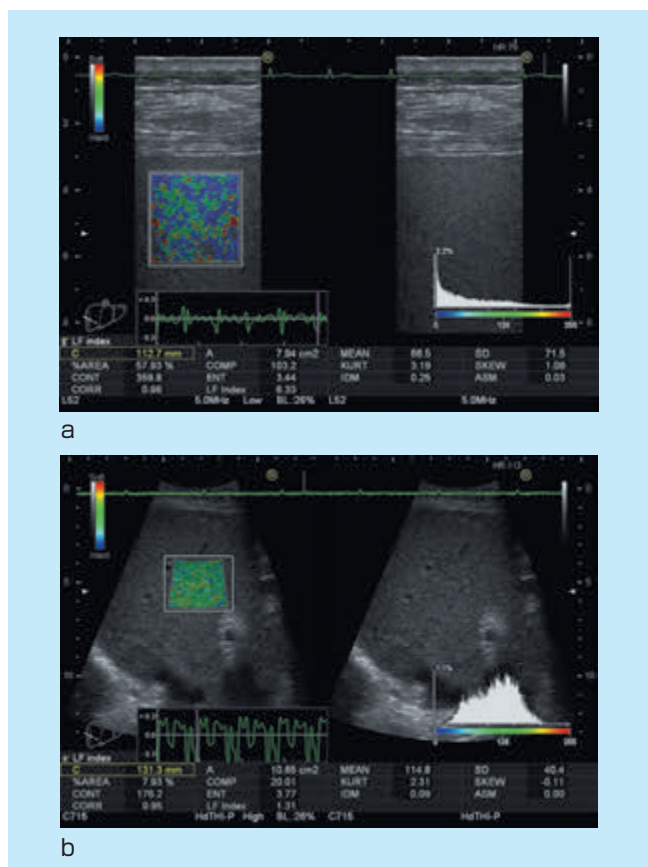


図5：リニアプローブとコンベックスプローブによるReal-time Tissue Elastography

皮下脂肪の厚い症例などでは、リニアプローブではペネトレーション不足のためRTE画面が青くなり十分な評価が行えない場合もあった(a)。コンベックスプローブを用いると視野も広くペネトレーションが改善しRTE計測が容易になった(b)。

る⁸⁾。LFIは、各線維化ステージ間で有意差を持って、肝線維化ステージの進行とともに漸増する。またLFIを用いてF4、 \geq F3、 \geq F2の線維化診断を行う際のAUROCは、それぞれ0.800、0.865、0.846と高値である^{9)~11)}。また、RTE画像は、炎症・黄疸・鬱血の影響をほとんど受けずに、線維化の程度を反映するものと考えられている。

従来、RTEは甲状腺・乳腺領域で開発された経緯から3~7MHzのリニアプローブEUP-L52で検査する必要があったが、周波数が高く肝臓の観察には最適とは言えなかった。特に皮下・内臓脂肪、肝内の脂肪が多い患者ではペネトレーション不足が生じ、同部位が青く表示されやすく、線維化を高く見積もってしまう場合があった。正しい診断を行うためには、皮下脂肪の少ない部位を選びペネトレーション不足にならないようにし、多重反射や脈管などをROIに含めないような工夫が必要であり、コツや慣れが必要であった。

最近、1~5MHzのコンベックスプローブEUP-C715(ペネトレーション深度140mm以上)でも検査できるようになり、ペネトレーション不足が大幅に改善された。また、深部方向、左右方向へ観察可能領域が広がったため、適切な観察部位を容易に選べるようになり診断能力の改善が図られた。リニアプローブで観察困難な原因となる皮下脂肪の厚い症例、高度肥満、高度脂肪肝の症例であってもコンベックスプローブを用いれば、観察が容易になった(図5)。また、リニアプローブとコンベックスプローブで測定したLFIは高い相関を示すため、従来の測定結果をより容易に、誰でも算出できるようになったとも言える(図6)。

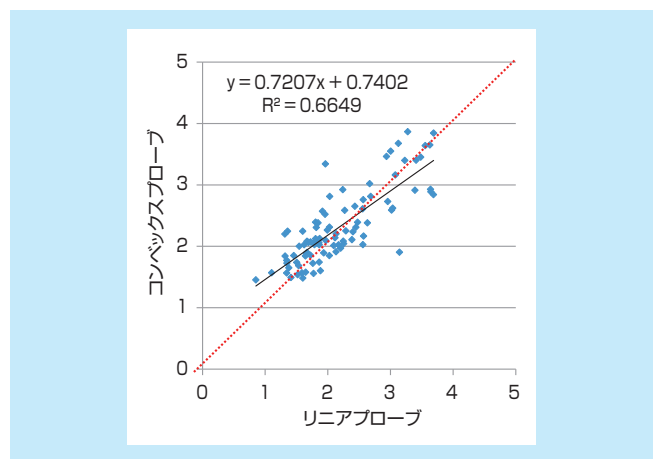


図6：コンベックスプローブとリニアプローブでのLiver Fibrosis Indexの比較

コンベックスプローブとリニアプローブでは、ほぼ同様のLFI値が得られることが分かった。

5. Combinational elastography

Shear wave imagingが測定するVs値は、線維化だけではなく炎症・黄疸・鬱血などの影響も受け大きく変化する。一方、RTEで確認できる慢性肝疾患での相対的なひずみの変化は、肝線維化の進行状況を反映したものであるため、炎症・黄疸・鬱血の影響をほとんど受けない。そこで、Shear wave imagingとStrain imagingを同時測定(Combinational

elastography)することで、両者の差異から炎症・黄疸・鬱血の程度を推測できる。この解釈方法を27歳男性のB型急性肝炎症例で解説する。B-modeで軽度の肝腫大と少量の腹水を認め、ALTは1290IUまで上昇していたが、黄疸や鬱血は認めなかった。治療前は、LFIは1.2であり、肝線維化ステージ予測はF1相当である。一方Shear wave imagingであるFibroScan^{※3}による肝硬度は8.8kPaであり、F3相当である。黄疸や鬱血のない症例であるため、両者の乖離は炎症の影響を強く反映しているものと理解できる。つまり、F1は3~4kPa程度であるとすると、治療前値の8.8kPaのうち3~4kPaは線維化を、残りの4~5kPaは炎症の影響を反映したものと考えることができる。実際、ALTの低下とともに肝硬度は漸減し、6週後には3.8kPaまで回復、Shear wave imagingとStrain imagingの乖離も解消した(図7)。

このようにShear wave imagingによるVs値とRTEによる評価を合わせたCombinational elastographyは、肝臓の病態をより正確に判断するのに非常に有用であると言える。

SWMとコンバックスプローブRTEの開発で、1台の装置で通常観察に続いて一連の検査でCombinational elastographyが行えるようになったことで、超音波エラストグラフィによる非侵襲的肝臓病態診断がより身近なものになったと言える。

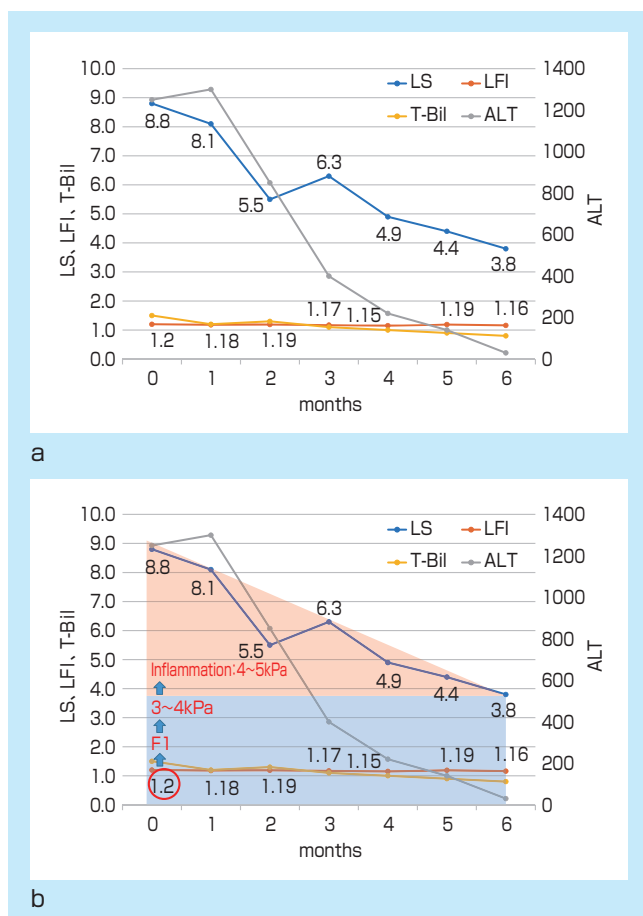


図7：症例の治療経過とその解釈方法

治療により、ALTは速やかに改善した。同様に肝硬度も速やかに改善した。治療経過中、T-BilやLFIは一定値であった(a)。青アミ掛けは線維化を反映し、赤アミ掛けは炎症を反映しているものと考えられる(b)。

LS: liver stiffness 肝硬度、T-Bil: total bilirubin 総ビリルビン、ALT: alanine aminotransferase

6. 謝辞

本機能の試作から実機搭載までの開発における臨床的有用性評価の技術的事項については、日立アロカメディカル株式会社とたび重なるディスカッションを経てきた結果であり、関係各位に対してここに深く感謝いたします。

※1 Real-time Tissue Elastography、※2 HIVISION Ascendusおよび Ascendusは株式会社日立メディコの登録商標です。

※3 FibroScanはECHOSENS社の登録商標です。

参考文献

- Masuzaki R, et al. : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1954-1961.
- Jung KS, et al. : Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011 ; 53 : 885-894.
- Arena U, et al. : Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008 ; 47 : 380-384.
- Sagir A, et al. : Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008 ; 47 : 592-595.
- Millonig G, et al. : Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1718-1723.
- Colli A, et al. : Decompensated Chronic Heart Failure: Increased Liver Stiffness Measured by Means of Transient Elastography. *Radiology* 2010 ; 257 : 872-878.
- Shiina T, et al. : Mechanical model analysis for quantitative evaluation of liver fibrosis based on ultrasound tissue elasticity imaging. *Japanese Journal of Applied Physics* 2012 ; 51 : 07GF11 01-08.
- 藤本研治, ほか : Real-time tissue elastographyを用いた肝線維化の非侵襲的評価法～liver fibrosis index (If index)によるstage判定. *肝臓* 2010 ; 59 : 539-541.
- Yada N, et al. : Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis. *Oncology* 2013 ; 84 Suppl 1 : 13-20.
- Yada N, et al. : Noninvasive Diagnosis of Liver Fibrosis: Utility of Data Mining of Both Ultrasound Elastography and Serological Findings to Construct a Decision Tree. *Oncology* 2014 ; 87 Suppl 1 : 63-72.
- Fujimoto K, et al. : Novel image analysis method using ultrasound elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients. *Oncology* 2013 ; 84 Suppl 1 : 3-12.