

# Combi-Elasto と減衰計測による慢性肝疾患向け計測技術の開発

## New Measurement Technology for Chronic Liver Disease with Combi-Elasto and Attenuation Measurement

園山輝幸<sup>1)</sup> Teruyuki Sonoyama / 菅井玲奈<sup>1)</sup> Rena Sugai

福永峻也<sup>1)</sup> Shunya Fukunaga / 井上敬章<sup>1)</sup> Noriaki Inoue

大坂卓司<sup>1)</sup> Takashi Osaka / 吉川秀樹<sup>2)</sup> Hideki Yoshikawa

村山直之<sup>1)</sup> Naoyuki Murayama

<sup>1)</sup>株式会社 日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット

<sup>2)</sup>株式会社 日立製作所 研究開発グループ

### ABSTRACT

慢性肝疾患の動向として、近年C型肝炎では経口薬によるウイルス陰性化の効果が目覚ましいが、ウイルス陰性化後も肝発がんの可能性があり線維化進展の経過観察が重要である。また、脂肪肝ではNASH(非アルコール性脂肪肝炎)との鑑別が重要になってきている。当社は、肝臓の硬さを計測できる2種類のエラストグラフィを融合させて計測の自動化技術と簡便な操作性を実現したCombi-Elastoを開発し、さらに肝臓の脂肪化の程度を超音波減衰係数で計測する機能を開発した。これらの機能によって肝疾患の進展に応じて変化する肝臓の状態を把握するための複数の情報を提供できるようになった。本稿ではCombi-Elastoと減衰計測の技術について紹介する。

The purpose of this paper is to introduce our Combi-Elasto and attenuation measurement technology (ATT). Direct-acting antivirals for hepatitis C made notable strides in treatments for chronic liver disease (CLD). However, attention should also be drawn to the occurrence of hepatocellular carcinoma following SVR (sustained virological response). Thus, follow-up observation of fibrosis progression is crucial, as well as differentiation between fatty liver and NASH (nonalcoholic steatohepatitis), for patients with CLD. Hitachi has developed two systems: Combi-Elasto integrating Real-time Tissue Elastography<sup>\*1</sup> and shear wave measurement to automatically measure liver stiffness and for simple operation, and ATT estimating ultrasound attenuation coefficient to assess fatty liver. With this advancement, we can provide multiple pieces of information to diagnose and stage liver disease.

**Key Word:** Shear wave measurement, Real-time Tissue Elastography, Attenuation, Fatty liver phantom

### はじめに

超音波で組織の硬さを計測するエラストグラフィは、組織性状を見る新たな超音波診断として臨床応用が進んでいる。現在、各社から製品化されているエラストグラフィの手法を大別すると、組織の相対的なひずみ分布を表示するStrain imagingと、音響放射圧によるせん断波の伝搬速度( $V_s$ : Shear wave velocity)を表示するShear wave imagingがある<sup>1)</sup>。当社では、Strain imagingであるReal-time Tissue Elastography<sup>\*1 2)</sup>

(RTE)とShear wave imagingであるShear Wave Measurement<sup>3)</sup>(SWM)を融合させて、肝臓を対象とした新たな診断情報を提供するCombi-Elastoを開発した。さらに肝臓の脂肪化の程度を推定する減衰計測機能(ATT: Attenuation)も合わせて、プレミアム超音波診断装置であるARIETTA<sup>\*2</sup> 850に搭載した。本稿ではCombi-Elastoと減衰計測の技術について紹介する。

## 慢性肝疾患の動向

近年の慢性肝疾患の動向としては、C型肝炎についてはDAA (Direct-acting antivirals) 薬剤によってウイルスが陰性化したあとでも肝硬変などによる発がんが注目されており<sup>4)</sup>、線維化進展の経過観察が重要になっている。また、近年の食生活の欧米化や運動不足に伴い健診において脂肪肝と診断される人は増加傾向にある<sup>5)</sup>。脂肪肝は生活習慣病のリスクを高めるとされ、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease) においては、10-30%の割合で線維化の増加を伴って肝硬変や肝がんへと至る非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: Non-alcoholic steatohepatitis) への進展が注目されている<sup>6)</sup>。肝線維化の確定診断には肝生検が必要であるが、侵襲的で患者への負担も無視できないため、頻回な検査には適していない。脂肪肝においては、直接的に診断できる血液生化学マーカーが存在しないため、超音波検査やCT/MRIなどの画像診断が必須となる。特に超音波検査は、CTやMRIと比べて被ばくの影響もなく安価で簡便なスクリーニングとして優れている。脂肪肝に対する超音波検査では従来から「エコーレベルの上昇」「肝腎コントラストの上昇」「深部エコーの減衰」「血管不明瞭化」などの画像所見により診断が行われている<sup>7)</sup>が、検査者依存性が高く客観性に欠けるという課題がある。したがって、慢性肝炎や脂肪肝において非侵襲的に肝臓の状態を把握することがますます重要になってきている。

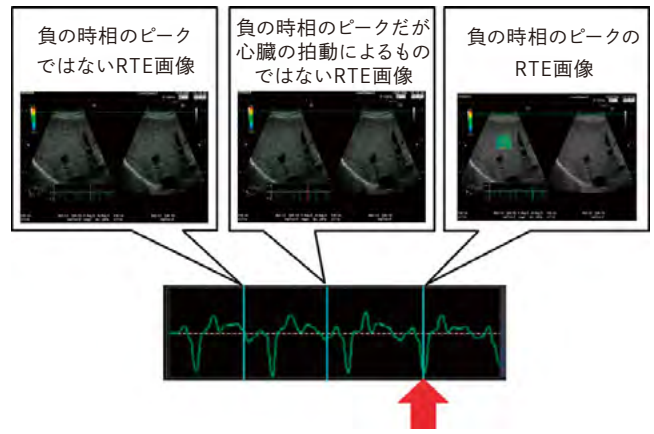
## Combi-Elastoの特長機能

RTEでは、肝臓の線維化の進行によって相対的にひずみの小さい領域が増加していくことを利用して、線維化の程度を推測している<sup>8)</sup>。そのため、炎症の影響を受けずに線維化のみを評価できることが示唆されている<sup>9)</sup>が、肝臓のひずみ画像を得るためには圧迫源の把握や手技の慣れが必要であり、検査に時間がかかるという課題があった。SWM (Shear Wave Measurement) では、肝臓の硬さをVs値によって定量的に把握でき、簡便に計測ができるという特長がある一方で、線維化だけでなく炎症や黄疸の影響を受けてVs値が高くなるということが報告されている<sup>9)</sup>。Combi-Elastoでは、RTEでの操作性改善とSWMと同様な簡便操作を実現し、RTEとSWMの計測結果から線維化と炎症の程度をそれぞれ区別して指標化する機能を開発した。次にそれぞれの技術の詳細を述べる。

### 1. RTEの自動化技術

肝臓RTEの走査方法として日本超音波医学会のエラストグラフィガイドラインでは、「横方向でなく縦方向への歪み画像が得られるように、プローブは心臓方向への超音波ビームを意識した断面になるよう心がける」ということが推奨されている<sup>10)</sup>。特に肝臓が弛緩するときにひずみ画像が得られやすいために、この時相での計測が適している<sup>11)</sup>。しかしRTEの操作に不慣れなユーザーの場合、ひずみ画像を描画するのに適した変位方向やフレームを判断することが難しく、肝臓の断面を決定するのに時間がかかるという問題がある。

図1 RTEのフレーム自動選択



そこで肝臓がどの方向に変位しているかを検査者に示す変位方向ガイドと、フレーム自動選択機能を導入した。変位方向ガイドでは、組織がプローブに対して上下方向に変位したときに表示される青矢印のガイドを目印にしてプローブを操作する。フレーム自動選択では、フリーズ後のフレームからさかのぼった直近の負ピーク時相でのひずみ画像を自動で表示する(図1)。

### 2. Combi-Elastoの操作手順とレポート画面

Combi-Elastoでは図2のように左側にSWMを、右側にRTEを同時に表示している。計測時は右側のRTE画面を見ながら変位方向ガイドを参考にひずみ画像を描出し、パネルのUPDATEボタンを押下するだけでVs値とRTEのひずみ特徴量が自動で算出される。1回の計測に要する時間はおおむね10秒程度である。レポート画面(図3)では個々の計測結果のほかに、患者ごとの計測の再現性を表すIQR/Medianなどを確認することができる。IQR/Medianは10回までの各計測結果の四分位範囲(IQR)を中央値(Median)で割った値をパーセント表示したものでShear Wave計測においてはこの値が30%以下のときに、再現性良く計測されたと判断することが多い<sup>12)</sup>。

図2 Combi-Elasto診断画面

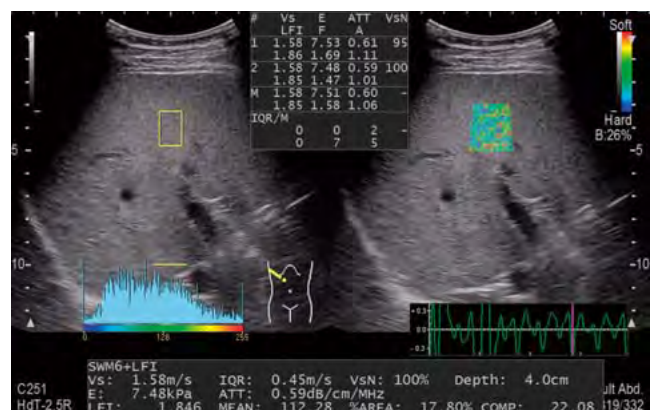


図3 Combi-Elastoレポート画面

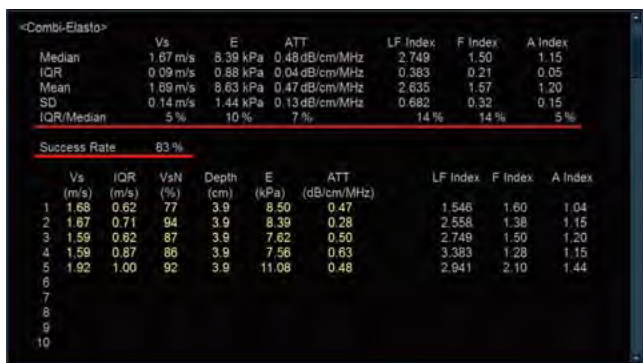
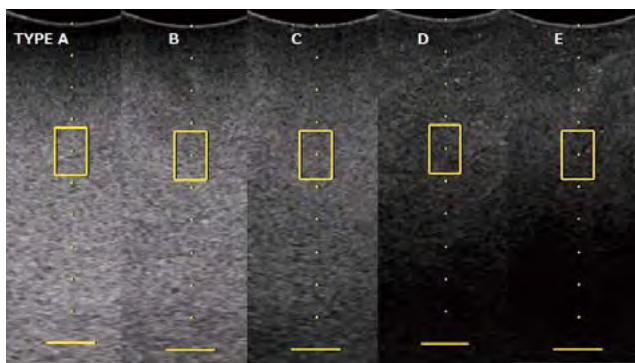


図4 減衰評価用ファントムのBモード画像



### 3. Combi-Elastoによる線維化・炎症指標

Combi-ElastoではVs値とひずみ特徴量から、新たに線維化に関連する指標F Indexと、炎症に関連する指標A Indexを計測することが可能となった。これら2つの指標は、多施設共同研究で得られた肝臓の病理診断による線維化ステージと炎症グレードの数値を目的変数として、Vs値とひずみ特徴量を説明変数とした重回帰分析から算出している<sup>13)</sup>。

### 減衰計測機能の開発

超音波は生体内での反射・散乱によって減衰しながら伝搬していく。特に肝臓においては、脂肪滴の増加とともに減衰が顕著になることが知られており、この減衰から脂肪肝の程度を評価する研究がなされている<sup>14)</sup>。当社の減衰計測では、互いに異なる2つの周波数を生体組織に送信し、受信信号の振幅差の傾きから減衰係数を推定する手法を用いている<sup>15)</sup>。超音波での減衰係数は周波数1MHzあたり1cm伝搬するにしたがって何dB減衰するかで表現するため、単位はdB/cm/MHzで表される。当社の減衰係数は以下の式で算出している。

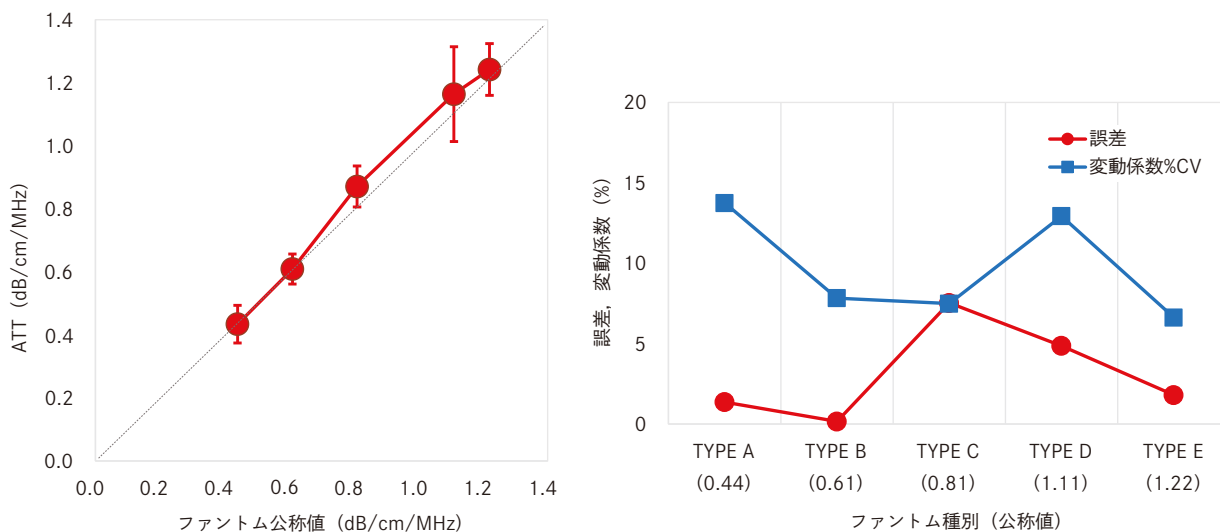
$$ATT = \frac{(P_{f_1}(d_2) - P_{f_2}(d_2)) - (P_{f_1}(d_1) - P_{f_2}(d_1))}{2(d_2 - d_1) \cdot (f_2 - f_1)}$$

ここで $P_m(d_m)$ は、周波数 $f_m$ 、深度 $d_m$ での受信信号強度である。したがって、深度 $d_1$ から $d_2$ までの区間での受信信号の振幅差の傾きから周波数1MHzあたりの減衰率を計算していることになる。

次に減衰評価用ファントムによる精度評価の結果を示す。ファントムは減衰係数をコントロールした5種類(TYPE A-E; OST株式会社製 SOPT-068)を用いて(図4)、それぞれ計測断面を10か所変えて計測し、平均値および計測の再現性を表す変動係数(%CV; 標準偏差/平均値)、ファントム公称値との誤差を算出した。ファントムの減衰係数の公称値0.44、0.61、0.81、1.11、1.22dB/cm/MHzに対し、平均値はそれぞれ、0.43、0.61、0.87、1.16、1.24dB/cm/MHzであり、%CVは15%以下、ファントム公称値との誤差は±10%以内と良好な結果を得た(図5)。

なお、減衰計測はSWMと連動して動作するため、Combi-Elastoだけでなくコンベックスプローブによる従来のSWMモードにおいても使用可能である。

図5 減衰評価用ファントムの精度評価



左：平均値 右：誤差と変動係数

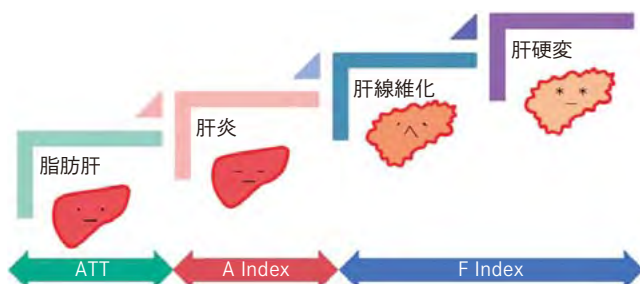
## まとめ

Combi-Elastoと減衰計測による肝疾患計測技術のコンセプトは以下ようになる。

- 自動化技術による再現性の高い肝疾患鑑別情報の提供：SWMとRTEを同時画面で表示し、計測の自動化によって再現性の高い肝疾患鑑別評価が行えるようになる。
- 肝臓の状態を経時的に観察可能：線維化指標F Indexと炎症指標A Indexによって、急性期も含めた経時的な観察が非侵襲的に可能になる。
- 脂肪量に相当する減衰計測の提供

Combi-Elastoと減衰計測によって肝疾患イベントに応じて変化する肝臓の状態を把握するための複数の情報を提供できるようになった(図6)。当社は今後とも肝疾患の総合鑑別をサポートできるような診断装置を提供していきたい。

図6 肝臓の疾患ステージに応じてCombi-Elastoと減衰計測が提供する指標



販売名：超音波診断装置 ALOKA<sup>\*3</sup> ARIETTA 850<sup>\*</sup>  
医療機器認証番号：第228ABBZX00147000号

※1 Real-time Tissue Elastography、※2 ARIETTA、※3 ALOKAは株式会社日立製作所の登録商標です。

\* ALOKA ARIETTA 850は、ARIETTA 850と称します。

## 参考文献

- 1) Shiina T, et al.: WFUMB Guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med. Biol.*, 41 : 1126-1147, 2015.
- 2) Matsumura T, et al.: Development of Real-time Tissue Elastography. *MEDIX*, 41 : 30-35, 2004.
- 3) Sonoyama T, et al.: Development of Shear Wave Measurement with a Reliability Index. *MEDIX*, 63 : 40-44, 2015.
- 4) Buonfiglioli F, et al.: Direct antiviral therapy for hepatitis C and hepatocellular carcinoma: facing the conundrum. *Hepatoma Research*, 4:6, 2018.
- 5) 新 智文：人間ドック健診における脂肪肝－最近の話題－。人間ドック, 32 : 7-16, 2017.
- 6) Dulai P, et al.: Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65 : 1557-1565, 2017.
- 7) 一般社団法人 日本消化器がん検診学会 超音波検診委員会 ガイドライン作成ワーキンググループ：腹部超音波検診判定マニュアル。 *Journal of Gastrointestinal Cancer Screening*, 52 : 471-493, 2014.
- 8) Shiina T, et al.: Mechanical Model Analysis for Quantitative Evaluation of Liver Fibrosis Based on Ultrasound Tissue Elasticity Imaging. *Japanese Journal of Applied Physics*, 51(7S) : 07GF11, 2012.
- 9) Yada N, et al.: Influence of liver inflammation on liver stiffness measurement in patients with autoimmune hepatitis evaluation by combinational elastography. *Oncology*, 92.Suppl.1 : 10-15, 2017.
- 10) Kudo M, et al.: JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. *Journal of Medical Ultrasonics*, 40 : 325-357, 2013.
- 11) Tonomura A, et al.: Development of strain Histogram Measurement Function and Clinical Applications in Hepatic Region. *MEDIX*, 54:37-41, 2011.
- 12) Barr RG, et al.: Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 276 : 845-861, 2015.
- 13) Yada N, et al.: Diagnosis of fibrosis and activity by a combined use of strain and shear wave imaging in patients with liver disease. *Digestive Diseases*, 35 : 515-520, 2017.
- 14) 大栗 拓真, ほか：脂肪肝・肝炎におけるエコー深部減衰の評価(超音波)。電子情報通信学会技術研究報告, 113 : 13-18, 2013.
- 15) 近藤 祐司：特許公報 平3-24868, 1991.