

# 肝疾患における Elastography の新展開： Combi-Elasto、ATT の臨床的有用性

New insight of elastography for the patients with chronic liver disease.  
Clinical usefulness of Combi-Elasto and ATT.

廣岡昌史 Masashi Hirooka / 小泉洋平 Yohei Koizumi

田中孝明 Takaaki Tanaka / 阿部雅則 Masanori Abe

日浅陽一 Yoichi Hiasa

愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学



廣岡昌史

## ABSTRACT

超音波エラストグラフィは Strain elastography と Shear wave elastography に分類される。

これまではそれぞれのイメージングを単独で使用してきたが、両イメージングを同時に簡便に測定する Combi-Elasto が開発された。

これによりおのおのの利点を生かしながら臨床に活用されるものと思われる。

特に Shear wave elastography では不向きであった Fontan 術後肝合併症 (FALD) や急性肝炎などでの活用が期待される。

さらにうっ血の強い脾臓への活用も期待される。

Ultrasonic elastography is classified as strain elastography and shear wave elastography. Up to now we have utilized each imaging alone, but Combi-Elasto, which measures both imaging simultaneously and easily, has been developed. It seems that this will be utilized clinically. Especially in patients with FALD, acute hepatitis, acute-on-chronic liver failure, or congestive splenomegaly, Combi-Elasto is expected to be useful.

Key Word: Combi-Elasto, Shear wave elastography, Strain elastography

## はじめに

超音波エラストグラフィは2000年代に入り実用化され乳腺、肝臓領域を中心に広く普及するに至った。肝臓における硬度測定は国内外で Vibration controlled transient elastography (VCTE) が先行承認され、世界中でさまざまな etiology 別に validation study が行われることで VCTE は確固たる地位を築いた。一方で遅ればせながらほかの Strain elastography や Shear wave elastography も機種限定ながら国内で承認され (平成30年7月26日現在)、今後広く活用されることが期待される。多種多様の超音波エラストグラフィが普及することにより、その使い分けや組み合わせた場合の活用法が課題になることが推測される。本稿では Strain elastography と Shear wave elastography を同時測定することによる臨床的有用性について述べる。

## Strain elastography と Shear wave elastography の利点と欠点

超音波エラストグラフィは大きく Strain elastography と Shear wave elastography に大別される。それぞれの長所と短所を示す。Strain elastography は組織の相対的な歪み (Strain) の程度を画像化する。その基本原理はしばしばバネモデルに例えられる<sup>1)</sup>。歪みを発生させるための外力が必要であり、通常プローブによる体表からの圧迫や心拍動などを利用する。われわれは硬さを診断するために触診を行ってきたが、この触診に近い手法といえる。後述の Shear wave elastography と比べ炎症、胆汁うっ滞、うっ血の影響を受けにくい<sup>2)3)</sup>。そのため特に炎症、胆汁うっ滞、うっ血が見られる病態下で線維化の評価を行う際には重宝される。Strain elastography から得られる MEAN、SD、AREA 等のパラメータを用いれば LF index が算出され肝硬度値の数値化も可能である。一方で

Strain elastographyはあくまで相対的な歪みを示したものでヤング率などの物理量を示したものではない。また組織を強く圧迫した場合(応力大きい)と弱く圧迫した場合(応力が小さい)では当然ながら歪みの程度が異なる。心拍動など生体内で発生する外力を利用した場合は再現性の担保が問題となる。多くの臨床研究によりその有用性は報告されているものこれらの課題をクリアしていく必要はある<sup>1)4)</sup>。

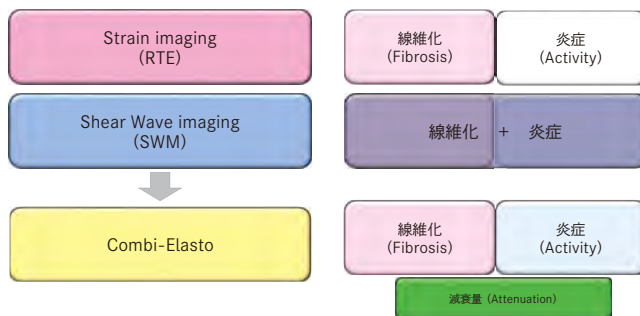
Shear wave elastographyはヤング率や剪断波(shear wave)伝搬速度などの物理量を計測することにより組織の絶対的な硬さを計測する。VCTEのようにプローブ自体の振動により肝組織内に剪断波を発生させる装置や収束超音波により剪断波を発生させる装置がある。剪断波は硬い組織ほど速く伝搬する。剪断波を発生させる手法は装置により固定されており再現性が高い。そのため得られる数値も信頼性が高く測定法も容易であるため、急速に普及している。一方でShear wave elastographyはStrain elastographyと比べ炎症、胆汁うっ滞、うっ血の影響を受けやすい<sup>2)</sup>。慢性肝疾患では肝臓内にさまざまな組織変化を来す。肝炎ウイルスの感染などにより壊死、炎症を引き起こしその修復に伴いDisse腔に存在する星細胞より産生された細胞外マトリックスが増加し肝線維化を来す。超音波エラストグラフィで計測される肝硬度値は肝内の線維化に依存するところが大きい。さらにDisse腔に線維化が生じると元来正常肝臓に存在しないDisse腔の基底膜が形成され類洞内皮細胞が血管内皮細胞様に変化する。この現象は類洞の毛細血管化として知られ、門脈圧亢進の原因となる。この現象に加え病状の進展に伴うHyperdynamic stateにより門脈圧は増加する。これらの血行動態変化や炎症の程度により、ヤング率や剪断波伝搬速度が左右される可能性が高い。さらに原発性胆汁性胆管炎のような胆汁うっ滞を来す疾患やうっ血肝のように後類洞性の門脈圧亢進の原因となる心疾患などでもヤング率や剪断波伝搬速度に影響を与える。このためその時々患者の病状を勘案しながら計測値を理解することが必須である。

以上のように二つのElastographyにはそれぞれメリットとデメリットがあり、これらを十分理解した上で使用することが必要である。

## 新たなElastography: Combi-ElastoとATT

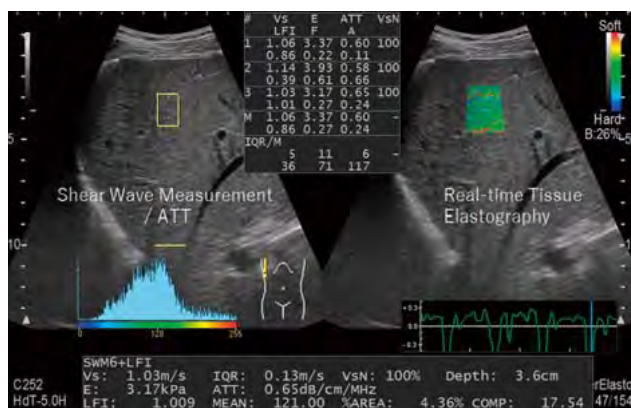
びまん性肝疾患で予後に直結するもっとも重要なことは肝線維化診断である。肝硬変もしくはそれに近い状態であれば発がん率が高く、静脈瘤や肝不全の発症リスクも高い。最近では2次性サルコペニアの合併も問題視されている。この肝線維化診断をより正確に再現性を保ちながら診断することが重要である。現在肝硬度診断で多用されているShear wave elastographyは優れた肝線維化診断法であるものの、炎症などの影響を受けやすい。したがって炎症などの影響を受けにくいStrain elastographyを併用することが望ましい(図1)。これまでは複数の超音波装置を使いおのおの測定を行う、あるいは1台の超音波装置の中でモードを切り替えて測定しなければならぬなどの煩雑性があった。今回開発された

図1



Combi-Elastoは同一画面内でShear wave elastographyとStrain elastographyが瞬時に行え、前述の煩雑性を解消した画期的なシステムといえる<sup>5)</sup>。画面下側にはShear wave elastographyで得られた剪断波伝搬速度(Vs)とヤング率(E)、Real-time Tissue Elastography\* (RTE)より得られるLF indexが同時表示される(図2)。複数回計測時のVsの四分位範囲(IQR)を表示させることでVs値の信頼性を確認することができ、RTEについても特徴量が表示されさらに詳細な解析ができるように工夫されている。またShear wave elastography画面では超音波減衰量(dB/cm/MHz)を測定し肝内脂肪定量の診断が行えるようになっている。

図2



## 急性肝炎での活用 (Acute on chronic liver failureを含む)

急性肝炎は肝炎ウイルスなどの感染により起こる急性のびまん性疾患である。肝内には強い実質炎が広範囲に起こる。そのためShear wave elastographyでは著しく高い肝硬度値が計測される。急性肝炎の予後は一般的に良好で自然治癒しやすい。病状が軽快するに伴い肝実質炎が改善しShear wave elastographyでの肝硬度値は低下する。そのため計測値が時に病状改善を診断するための一助になり得る。一方でStrain elastographyで測定した肝硬度値は軽度の上昇は来すものの有意な上昇にまでは至らない。

近年Acute on chronic liver failure (ACLF)の病態が海外を中心に脚光を浴びている。肝障害発症後に8週間以内に肝不全

が成立するものを急性肝不全、8週以降半年以内を遅発性肝不全 (Late-onset hepatic failure; LOHF)、半年以降のものを慢性肝不全と定義されている。これらの経過とは異なり Child-Pugh score が5～9点の代償性ないし非代償性肝硬変にアルコール多飲、感染症、消化管出血、原疾患の増悪要因が加わって28日以内に高度の肝障害に基づいて肝不全を来すものとして ACLF が定義されている。その臨床的特徴として多臓器不全を来しやすく、短期死亡率の高い症候群として認識され迅速な対応が求められる。近年 ACLF と急性肝不全の鑑別が重要視されている。われわれはこのような ACLF と急性肝不全の鑑別に Shear wave elastography と Strain elastography の併用が有用ではないかと考えている。ACLF では基礎疾患に肝硬変を有するため両 Elastography とともに高値となる。前述のように急性肝不全では Shear wave elastography と Strain elastography の肝硬度上昇は Shear wave elastography のみが顕著に高値となり解離を生じるため鑑別に有用ではないかと考えている (図3)。

### 慢性ウイルス性肝疾患

ウイルス性肝炎における治療の適応については日本肝臓学会のホームページ上に「B型肝炎治療ガイドライン」、「C型肝炎治療ガイドライン」としてそれぞれが掲載されている。B型とC型肝炎いずれにおいても ALT 値の異常値がある症例が治療導入の適応となる。これは慢性肝炎症例においては持続する肝炎が見られる、すなわち Combi-Elasto において A 因子の高い症例がこれに相当する。肝硬変症例においては肝がん抑制を視野に入れた抗ウイルス療法を積極的に行うべきである。Combi-Elasto において F 因子上昇が見られる症例が積極的治療の対象となる。一方で ALT 値正常の非肝硬変症例でも特に B型肝炎の非活動性キャリアの一部の症例に見られるように線維化進展例も存在する。このような症例では抗ウイルス療法の適応となる。

### NAFLD/NASH

近年脂肪肝において肝炎ウイルスマーカー陰性、飲酒歴がなく、ほかの肝疾患が合併しない非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) が増加し、社会的にも問題となっている。NAFLD では予後や肝関連イベント

の発症は肝線維化に強く依存していると報告された<sup>6)</sup>。そのため NAFLD 患者では肝線維化診断が重要となる。NAFLD においても肝実質の炎症を伴い、炎症により Shear wave elastography の Vs 値は上昇する。ここでも Combi-Elasto が有用となる。Combi-Elasto により算出された線維化に関連する指標 F Index は予後に直結する。Ajmera らは肝内脂肪量についても重要性を報告している。MRI の proton fat density fat Fraction (PDFF) を用いて肝内脂肪定量を行い、脂肪量の多い患者は線維化進展リスクが高いことを報告している<sup>7)</sup>。超音波では減衰を利用した脂肪定量が可能であり Combi-Elasto においては ATT が行われている<sup>8)</sup>。ATT は脂肪定量を簡便に行える優れたツールである。ATT 高値の症例では線維化進展を避けるために食事・運動療法の積極的介入が必要である。

### Fontan associated liver disease (FALD)

Fontan 術は機能心室が一つの先天性心疾患群に対して、上大静脈および下大静脈を肺動脈にバイパスする手術であり、右心室を有さない非生理的な循環となる。肺循環は体静脈圧の上昇によって維持されるため、Fontan 術後、特に遠隔期には非生理的循環に伴う多臓器合併症が見られることがある。Fontan 循環に起因し肝線維化の進展と肝細胞癌の発症を来す Fontan 術後肝合併症 (Fontan-associated liver disease: FALD) が近年注目されている。FALD はうっ血肝となっており Shear wave elastography では過大評価となる。このような病態でも Strain elastography の併用が有用であり<sup>3)</sup>、Combi-Elasto の活用が期待される。

### 脾臓硬度の測定

肝臓、乳腺以外にも実質臓器であればエラストグラフィは有用となる。特に脾臓硬度は門脈圧との有意な相関が報告されており、胃・食道静脈瘤の予測などにも活用されている<sup>9)</sup>。脾臓は線維化沈着が見られるものの、肝臓ほど高度ではない。しかし超音波や MRI で硬度測定を行うと、いずれの方法においても脾臓硬度は肝臓硬度よりも高い数値となる。この詳細は不明だが、脾臓はうっ血により腫大を来しており、うっ血状態が強く関与しているものと思われる。今後 Combi-Elasto でのデータが期待される。

図3

	急性期の肝硬度		回復期の肝臓硬度	
Acute hepatitis	Strain elastography	➡	Strain elastography	➡
	Shear wave elastography	⬆	Shear wave elastography	➡
Acute-on-chronic liver failure	Strain elastography	⬆	Strain elastography	⬆
	Shear wave elastography	⬆	Shear wave elastography	⬆

## まとめ

超音波エラストグラフィは今後ますます多種多様となり、その活用が今後の課題である。Combi-ElastoはStrain elastographyとShear wave elastographyを同時に活用しお互いの強みを発揮し得る優れたツールである。

※ Real-time Tissue Elastographyは株式会社日立製作所の登録商標です。

## 参考文献

- 1) Koizumi Y, et al. : Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography-- establishment of the method for measurement. *Radiology*, 258: 610-617, 2011.
- 2) Koizumi Y, et al. : Comparison between real-time tissue elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary

cholangitis. *Hepatol Res.*, 47: 1252-1259, 2017.

3) 小泉洋平、ほか. : 腹腔鏡下肝生検にて診断しえたFontan術後肝合併症の3例. *肝臓*, 57: 656-665, 2016.

4) Ochi H, et al. : Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology*, 56: 1271-1278, 2012.

5) Yada N, et al. : Diagnosis of Fibrosis and Activity by a Combined Use of Strain and Shear Wave Imaging in Patients with Liver Disease. *Dig Dis.*, 35: 515-520, 2017.

6) Angulo P, et al. : Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149: 389-397, 2015.

7) Ajmera V, et al. : Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates with Progression of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 155: 307-310, 2018.

8) Tamaki N, et al. : Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatol Res.* 2018 Apr 21. [Epub ahead of print]

9) Hirooka M, et al. : Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. *Radiology*, 261: 960-968, 2011.