<短 報>

NAFLD 病態評価における Shear Wave Dispersion Imaging の有用性

杉本 勝俊^{1)*} 森安 史典²⁾ 大城 久³⁾ 吉益 悠¹⁾
 竹内 啓人¹⁾ 笠井 美孝¹⁾ 古市 好宏¹⁾ 糸井 隆夫¹⁾

はじめに：近年，非アルコール性肝疾患（NAFLD）の増加が社会的に問題になってきている．その中でも非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は，肝硬変への進展や肝細胞癌を発症することもあり，特に注意が必要な疾患である．現在 NASH の診断は組織学的になされ，脂肪化・小葉内炎症・ballooning がその診断に重要であるとされている．

NAFLD/NASH に対する非侵襲的な評価として，超音波エラストグラフィや MR エラストグラフィが実臨床において行われつつある．しかし，これらの多くは肝線維化の推定にとどまり，脂肪化および小葉内炎症の評価はほとんどなされていないのが現状である．

今回我々は，組織学的に診断した NAFLD に対し，以下の 3 種類の超音波画像パラメータ：①粘弾性に関連する shear wave (SW) speed, ②粘性に関連する dispersion slope, ③脂肪化に関連する減衰値をそれぞれ計測した．それらの画像パラメータと組織学的パラメータ（小葉内炎症・脂肪化・線維化）を比較したので報告する．

対象および方法：患者

本研究は東京医科大学医学倫理委員会で承認され施行した．対象は 2017 年 4 月から 8 月までに NASH 疑いにて肝生検を施行した，連続した NAFLD 患者 24 症例である．その内訳は以下のとおりである：男性：11 例，女性 13 例；年齢中央値（range）：50 歳（18-78）；Body Mass Index（BMI）中央値（range）：27.2（20.1-33.6）．

超音波エラストグラフィ

超音波診断装置はキャノンメディカルシステムズ社製 Aplio i800，プローブは 3.5 MHz コンベックス走査型

の PVI-475BX を使用し，肝生検の直前に，右肋間より超音波エラストグラフィを行った．粘弾性に関連した SW speed (m/s)，粘性に関連した dispersion slope ([m/s]/kHz)，および Attenuation Imaging (ATI) にて脂肪化の程度を反映した減衰値 (dB/cm/MHz) をそれぞれ計 5 回計測し，それらの平均値を解析に用いた．代表的な超音波画像を Fig. 1 に示す．なお，Dispersion (粘性) imaging の理論に関しては文献 1，ATI に関しては文献 2 を参照された．

病理学的解析

肝生検は 16 ゲージの生検針を使用し，可能な限り超音波エラストグラフィで計測した部位の近傍より 1 カ所生検した．組織学的評価は NAFLD activity score (NAS) を用い脂肪化・小葉内炎症・ballooning 変性に関し評定するとともに，肝線維化の staging も行った³⁾．これらの病理学的評価は，超音波所見・臨床所見を伏せられた，1 名の病理専門医が行った．

統計学的解析

超音波画像パラメータ (SW speed・dispersion slope・減衰値) の計測値は中央値と四分位数で表記した．各超音波画像パラメータとの相関関係，および各超音波画像パラメータと Alanine aminotransferase (ALT) および FIB4 との相関関係は Spearman's rank correlation coefficient を用いて評価した．NAS score 別の各超音波画像パラメータの比較は，Kruskal-Wallis test と Wilcoxon signed-rank test を用いて行った．組織学的パラメータ（脂肪化・小葉内炎症・線維化）と各超音波画像パラメータとの関連は重回帰分析で評価した．各超音波画像パラメータの診断能は ROC 曲線化面積 (AUROC) を用いて評価した．また最適なカットオフ値には Youden Index を用いた．

結果：病理学的所見

NAS による組織学的所見の評定結果は：脂肪化 (grade : 0/1/2/3 = 該当する grade の患者数 : 0/11/8/4)；小葉内炎症 (grade : 0/1/2/3 = 該当する grade の患者数 : 0/6/18/0)；ballooning (grade : 0/1/2 = 該

1) 東京医科大学消化器内科

2) 国際医療福祉大学山王病院がん局所療法センター

3) 自治医科大学病理診断部

*Corresponding author: sugimoto@tokyo-med.ac.jp

<受付日2017年12月25日><採択日2018年5月27日>

Fig. 1 Representative images of shear wave (SW) speed: 1.48 m/s (upper left), dispersion slope: 13.34 m/s/kHz (upper right), and attenuation value: 0.82 dB/cm/MHz (lower left) in a patient with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

当する grade の患者数 : 2/3/19) ; 肝線維化 (stage : 0/1/2/3/4 = 該当する stage の患者数 : 4/4/5/7/3) であった。

相関性の評価

1. 超音波パラメータの相関関係

SW speed と dispersion slope との間には相関関係を認めた (Spearman's rank correlation coefficient : $\rho = 0.55$, $P < 0.01$) が, SW speed と減衰値および dispersion slope と減衰値の間には有意な相関関係は認めなかった。

2. 超音波パラメータと ALT との相関関係

減衰値と ALT との間には有意な相関関係を認めたが ($\rho = 0.55$, $P < 0.01$), dispersion slope および SW speed は ALT の間には有意な相関関係は認めなかった。

3. 超音波パラメータと FIB4 との相関関係

SW speed と FIB4 ($\rho = 0.68$, $P < 0.01$) および dispersion slope と FIB4 ($\rho = 0.52$, $P < 0.01$) との間には有意な相関関係を認めたが, 減衰値と FIB4 との間には有意な相関関係は認めなかった。

超音波パラメータと病理所見との比較

各超音波パラメータと病理所見との関係を Fig. 2(A-C) に示す。重回帰分析の結果, 線維化が SW speed

と関連する独立した因子であり ($P = 0.04$), 小葉内炎症が dispersion slope と関連する独立した因子であった ($P = 0.02$)。減衰値は脂肪化と関連する傾向を認めたが, 統計学的有意差は認めなかった ($P = 0.07$)。

ROC 解析

線維化ステージ (F012 vs. F34) における SW speed の AUROC は 0.91 であり, 最適なカットオフ値は 1.46 m/s であった。小葉内炎症 (A1 vs. A2) における dispersion slope の AUROC は 0.89 であり, 最適なカットオフ値は 10.4 (m/s)/kHz であった。肝脂肪化 (S1 vs. S23) における ATI の AUROC は 0.85 であり, 最適なカットオフ値は 0.79 dB/cm/MHz であった。

考察 : 本研究結果より, 粘弾性に関連する SW speed は線維化を反映し, 粘性に関連する dispersion slope は小葉内炎症を反映していた。さらに今回, 脂肪化の程度と関連する減衰値も計測したが, 重回帰分析で統計学的有意差は認めないものの, 組織学的肝脂肪化の程度との関連が示唆された。さらに, dispersion slope は生化学的な炎症の指標である ALT とは有意な相関は認めず, SW speed と線維化の指標である FIB4 との間

Fig. 2 Boxplots of shear wave (SW) speed (A), dispersion slope (B), and attenuation value (C) according to histopathologic findings. The bottom and top of each box represent the 25th and 75th percentiles, respectively, showing the interquartile range. The line through the box indicates the median, and the error bars indicate the 10th and 90th percentiles.

A: SW speed shows a tendency to increase with advancing fibrosis stage (Kruskal-Wallis test: $P<0.01$). Statistically significant differences are observed between F0 and F3 (Wilcoxon signed-rank test: $P<0.01$) and between F2 and F4 ($P<0.05$). In contrast, dispersion slope and attenuation value showed no tendency to increase with advancing fibrosis stage.

B: Dispersion slope shows a significant difference between lobular inflammation grades 1 and 2 (Wilcoxon signed-rank test: $P<0.01$). In contrast, SW speed and attenuation value showed no differences between lobular inflammation grades 1 and 2.

C: Attenuation value shows a tendency to increase with advancing steatosis grade (Kruskal-Wallis test: $P<0.01$). Statistically significant differences are observed between S1 and S3 (Wilcoxon signed-rank test: $P<0.01$) and between S2 and S3 (Wilcoxon signed-rank test: $P<0.05$). In contrast, SW speed and dispersion slope showed no tendency to increase with advancing steatosis grade.

には中等度の相関を認めるのみであった。このように、超音波エラストグラフィは生化学的指標よりも、むしろ組織所見を強く反映していた。このことは、今後のNAFLD症例の病態評価にとって極めて重要である。つまり、本手法により非侵襲的に肝臓の線維化・小葉内炎症・脂肪化の程度をそれぞれ推定しうる可能性があるからである。しかし、本研究は少数例での予備的な検討であり、本研究結果を普遍化するためには、今後多数例において病理所見と比較することが必要である。

Chenらは組織学的に診断された慢性肝疾患35症例(慢性C型肝炎:9例;NAFLD:6例;自己免疫性肝炎:6例;その他)に対し、超音波エラストグラフィを用い

て弾性と粘性の両者を測定している⁴⁾。その結果、弾性と粘性の間には強い相関を認めたと報告している($r=0.80$)。一方、我々の研究ではSW speed(粘弾性)とdispersion slope(粘性)との間に相関を認めるものの($\rho=0.55$)強い相関は認めなかった。この結果は本研究にとって重要なポイントである。その理由は、SW speedとdispersion slopeが強い相関を呈してしまえば、dispersion slopeを新たに測定する意義が薄れるためである。この乖離の原因として、我々が粘性の評価としてdispersion slopeという物理量を直接計測しているのに対し、ChenらはVoigtモデルより粘性を計測しており、本手法が粘性をより正確に反映している可能性がある。

しかし、今後粘性をより正確に評価するのに最適な手法を検討していく必要がある。

結論：粘弾性に関連する SW speed は肝線維化を反映し、粘性に関連する dispersion slope は小葉内炎症を反映していた。このように Dispersion slope は SW speed とは異なる指標であり、NAFLD/NASH の病態を評価する上で有用と考えられた。

索引用語：NAFLD, Dispersion, 粘性

文献：1) Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, et al. *Kanzo* 2017; 58: 536—539 2) Itoh K, Yasuda Y, Suzuki O, et al. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 553—562 3) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. *Hepatology* 2005; 41: 1313—1321 4) Chen S, Sanchez W, Callstrom MR, et al. *Radiology* 2013; 266: 964—970

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

英文要旨

Value of Viscosity and Viscoelasticity Measurement in Patients with NAFLD Using Shear Wave Ultrasound Elastography

Katsutoshi Sugimoto^{1)*}, Fuminori Moriyasu²⁾,
Hisashi Oshiro³⁾, You Yoshimasu¹⁾,
Hirohito Takeuchi¹⁾, Yoshitaka Kasai¹⁾,
Yoshihiro Furuichi¹⁾, Takao Itoi¹⁾

This study investigated the usefulness of shear wave (SW) speed (related to viscoelasticity), dispersion slope (related to viscosity), and attenuation value (related to steatosis) measurements obtained using a new ultrasound (US) elastography system in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). In multivariable analysis with histologic features as independent variables, the fibrosis stage was significantly related to SW speed ($P=0.04$) and the lobular inflammation grade was significantly related to dispersion slope ($P=0.02$). However, the steatosis grade was not significantly related to attenuation value ($P=0.07$). SW speed is more useful than dispersion slope for predicting the degree of fibrosis, and dispersion slope is more useful than SW speed for predicting the degree of necroinflammation. Dispersion slope, which reflects viscosity, may provide additional pathophysiological insight into NAFLD.

Key words: NAFLD, dispersion, viscosity

Kanzo 2018; 59: 370—373

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University
 - 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, International University of Health and Welfare, Sanno Hospital
 - 3) Department of Pathology, Jichi Medical University
- *Corresponding author: sugimoto@tokyo-med.ac.jp