

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01423

研究課題名(和文) 肝病態評価における超音波 弾性・粘性イメージングの基礎的検討

研究課題名(英文) Assessment of liver elasticity and viscosity using ultrasound shear wave dispersion

研究代表者

杉本 勝俊 (Sugimoto, Katsutoshi)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20385032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本科研究費では、Shear Wave Elastography, Attenuation Imaging, および Shear Wave Dispersion等の超音波パラメータを用い、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)評価における有用性に関し検討した。結果、SWEは肝線維化、ATIは肝脂肪化、SWDは肝小葉内炎症と有意に関連していた。特に、現在まで肝臓の炎症を評価する可能方法はなく、SWDは肝臓の炎症程度を評価する上で有用な画像パラメータであることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、肥満人口の増加に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の増加が著しい。NAFLDの問題点は、放置すると肝硬変や肝細胞癌を発生することである。そのため、早期にNAFLDと診断することが必要である。しかし、NAFLDの診断には侵襲的な検査である肝生検が必要である。本科研究費では、超音波エラストグラフィによる非侵襲的な方法でNAFLDと診断できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Shear wave dispersion imaging (SWD) is a newly developed imaging technology for assessing the dispersion slope of shear waves (SWs), which is related to tissue viscosity in diffuse liver disease. Our preclinical and preliminary clinical studies have shown that SW speed is more useful than dispersion slope for predicting the degree of fibrosis and that dispersion slope is more useful than SW speed for predicting the degree of necroinflammation. Thus, dispersion slope, which reflects viscosity, may provide additional pathophysiological insight into diffuse liver disease.

研究分野：肝臓病学

キーワード：超音波 エラストグラフィ 弾性 粘性 肝臓 非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

従来、腹部超音波検査は B モードを中心とした形態診断が中心であった。近年、組織の中を伝播するせん断波の速度より組織の硬さを推定する超音波 **Shear Wave Elastography (SWE)**が開発され、より詳細な組織性状診断が可能となっている。特に実臨床において、慢性疾患の肝線維化の推定に広く利用されている。加えて、組織の減衰を定量的に測定可能な **Attenuation Imaging(ATI)**や組織の粘性を反映する **Dispersion slope** を測定可能な **Shear Wave Dispersion (SWD) Imaging**が開発され、複数のパラメータにより組織性状診断が可能になってきている。本科研費では、**SWE**、**ATI**、および **SWD** 等の超音波パラメータを用い、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 評価における有用性に関し検討した。

### 2. 研究の目的

今回我々は肝生検にて診断された **NAFLD** 患者に対し超音波エラストグラフィを行い、超音波パラメータ (**SWS, attenuation coefficient, dispersion slope**) をそれぞれ計測し、それらと肝生検により評価された組織パラメータ (線維化、小葉内炎症、脂肪化) との関連に関し検討した。

### 3. 研究の方法

#### 対象

対象は 2017 年 4 月から 2018 年 2 月までに肝生検を施行し NAFLD と診断された 47 症例である。その内訳は、男性：23 例、女性：24 例。年齢の中央値 (四分位点) は 47 歳 (36 - 59) である。Body Mass Index (BMI) の中央値 (四分位点) は 26.5 (24.5 - 28.3) である。使用した超音波診断装置はキヤノン社製 Aplio i 800 であり、3.5MHz コンベックス走査型プローブ (PVI-475BX) を使用した。肝生検の直前に、右肋間より超音波検査を行い、SWS (m/s)、attenuation coefficient (dB/cm/MHz)、dispersion slope ([m/s]/kHz)、をそれぞれ 5 回計測し、それらの平均値を解析に使用した。

#### 病理学的解析

肝生検は 16 ゲージの生検針を使用し、可能な限り超音波で計測した部位の近傍より 1 か所生検した。組織学的評価は NAFLD activity score を用い、脂肪化および小葉内炎症変性に関し grading するとともに、肝線維化に関しても staging した。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 2 名の病理専門医が合議で行った。

#### 統計学的解析

超音波パラメータ (SWS, attenuation coefficient, dispersion slope) の計測値は中央値と四分位数で記載し、NAFLD activity score 別の各超音波パラメータ、FIB4 index、M2BPGi の比較は、Kruskal-Wallis test と Wilcoxon signed-rank test を用いた。組織パラメータ (脂肪化・小葉内炎症・線維化) と各超音波パラメータとの関連は Spearman 's rank correlation および重回帰分析で評価した。また、超音波パラメータ (SWS) および血清線維化マーカーである FIB4、M2BPGi の各肝線維化ステージの診断能を ROC 解析による ROC 曲線下面積 (AUC) で評価した。

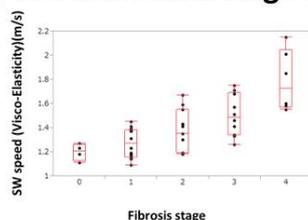
### 4. 研究成果

#### 肝線維化ステージの診断能

対象患者における SWS と線維化ステージの関係 (図 1a)、FIB4 と線維化ステージの関係 (図 1b)、M2BPGi と線維化ステージの関係 (図 1c) を示す。肝硬変 (F $\geq$ 4) と診断する場合の SWS の診断能 (AUC = 0.941) は、FIB4 の診断能 (AUC=0.789) と比べ統計学的有意に良好であった (図 2)。

図1a

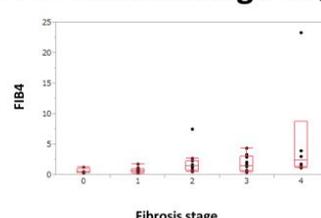
#### SW speed と Fibrosis stage の関係



Fibrosis stage	AUROC
F0 vs F1234	0.836
F01 vs F234	0.825
F012 vs F34	0.871
F0123 vs F4	0.941

図1b

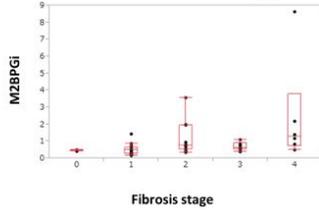
#### FIB4 と Fibrosis stage の関係



Fibrosis stage	AUROC
F0 vs F1234	0.774
F01 vs F234	0.834
F012 vs F34	0.753
F0123 vs F4	0.789

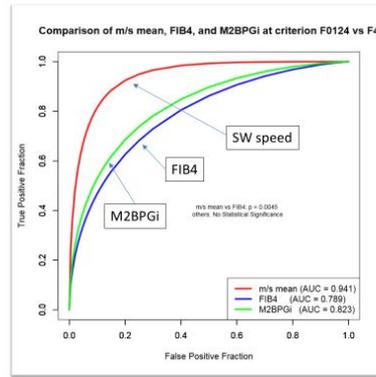
図1c

### M2BPGi と Fibrosis stage の関係



Fibrosis stage	AUROC
F0 vs F1234	0.768
F01 vs F234	0.828
F012 vs F34	0.689
F0123 vs F4	0.823

図2

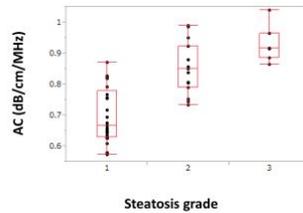


### 脂肪化グレードの診断能

Attenuation coefficient と肝脂肪化グレードの関係を図3に示す。脂肪化グレード S1 vs. S23 の診断能は AUC: 0.917、S12 vs S3 の診断能が AUC: 0.927 と良好な診断能であった。

図3

### Attenuation coefficient (AC) と Steatosis grade との関係



Kruskal-Wallis test:  $P < .0001$

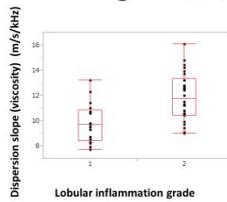
Steatosis grade	AUROC
S1 vs S23	0.917
S12 vs S3	0.927

### 小葉内炎症グレードの診断能

Dispersion slope と小葉内炎症グレードの関係 (図4a) ALT と小葉内炎症グレードの関係 (図4b) を示す。Dispersion slope と ALT での診断能は、統計学的有意差は認めないものの、dispersion slope (AUC = 0.759) の方が ALT (AUC = 0.715) よりも良好な傾向であった。

図4a

### Dispersion slope と Lobular inflammation grade との関係

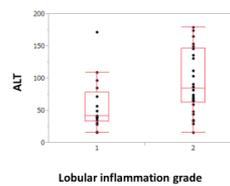


Wilcoxon signed-rank test;  $P = .0009$

Lobular inflammation grade	AUROC
A1 vs A2	0.759

図4b

### ALT と Lobular inflammation grade との関係



Wilcoxon signed-rank test;  $P = .0127$

Lobular inflammation grade	AUROC
A1 vs A2	0.715

### まとめ

超音波エラストグラフィによる、SWS は肝線維化、attenuation coefficient は脂肪化 dispersion slope は小葉内炎症と相関しており、良好な組織診断能を有していた。今後は、NAFLD 症例における、NASH の拾い上げや、NAFLD の治療介入後の経時的な評価に有用である可能性が示唆された。今後は、このような“マルチパラメトリック”な機能を有した超音波診断装置がますます開発され、より詳細な組織性状診断が可能になってくるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Itoi T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound Med Biol.	6. 最初と最後の頁 2018-2024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.05.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 杉本 勝俊, 森安 史典, 大城 久, 吉益 悠, 竹内 啓人, 笠井 美孝, 古市 好宏, 糸井 隆夫	4. 巻 59
2. 論文標題 NAFLD病態評価におけるShear Wave Dispersion Imagingの有用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 370-373
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.2957/kanzo.59.370">https://doi.org/10.2957/kanzo.59.370</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 杉本勝俊	4. 巻 9
2. 論文標題 超音波Shear Wave Dispersion Imagingによる肝の弾性と粘性の測定	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 536-539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.2957/kanzo.58.536">https://doi.org/10.2957/kanzo.58.536</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大城 久  (Oshiro Hisashi)  (60381513)	自治医科大学・医学部・准教授    (32202)	