

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08400

研究課題名（和文）超音波減衰量イメージングとエラストグラフィによるNASHの非侵襲的診断法の確立

研究課題名（英文）Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by ultrasound attenuation imaging and two-dimensional shear wave elastography

研究代表者

黒田 英克（Kuroda, Hidekatsu）

岩手医科大学・医学部・特任准教授

研究者番号：70382596

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、2D-SWEとUGAPの両モダリティを複合評価して、progressive NASHの拾い上げに有用な非侵襲かつ定量的超音波診断手法の開発を試みた。得られたロジスティック回帰式は、予測値 $P = 1 / (1 + e^{-x})$, $x = 0.541 \times \text{肝硬度 (kPa)} + 7.79 \times \text{減衰係数 (dB/cm/MHz)} - 8.40$ であり、同式のprogressive NASH診断に関するAUROCは0.832であった。2D-SWEとUGAPの複合評価により、低侵襲に肝線維化と脂肪化の同時推定が可能となり、高精度な診断予測モデルが構築された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NAFLD/NASHは世界中で患者数が急増し、そのエンドステージである肝硬変や肝細胞癌は今日臨床現場での大きな脅威となっている。膨大な患者数のNAFLDから、予後の悪い線維化進展例やNASHを効率よく囲い込むことは極めて重要な臨床的課題である。我々は、NAFLDの肝線維化診断における2D-SWEの有用性、肝脂肪化診断におけるUGAPの有用性を併用によりNASHならびにprogressive NASHの効率的な層別化が可能で、高精度なprogressive NASH診断予測モデルの構築に成功した。本成果は、肝生検適応や治療方針の判断への応用も期待される。

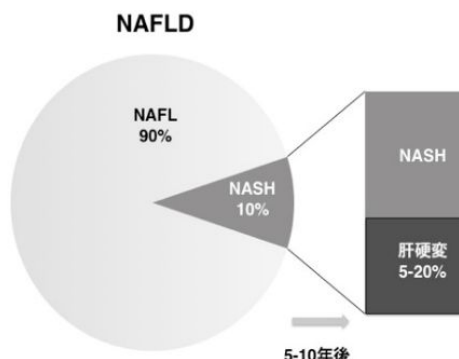
研究成果の概要（英文）：We investigated the usefulness of combining 2D-SWE and the ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP) for assessing the risk of progressive NASH. This prospective study included 202 patients with NAFLD who underwent 2D-SWE, UGAP, and liver biopsy (LB) on the same day. Patients were grouped according to liver stiffness (LS) and the attenuation coefficient (AC): A, low LS/low AC; B, low LS/high AC; C, high LS/low AC; and D, high LS/high AC. The percentages of progressive NASH in Groups A, B, C, and D were 0.0%, 7.7%, 35.7%, and 50.0%, respectively ($P < 0.001$). The prediction model was established as $\text{logit}(p) = 0.541 \times \text{LS (kPa)} + 7.79 \times \text{AC (dB/cm/MHz)} - 8.40$, with AUROC, sensitivity, and specificity values of 0.83, 80.9%, and 74.6%, respectively. Combined assessment by 2D-SWE and UGAP is useful for risk stratification of progressive NASH and may be convenient for evaluating the necessity of specialist referral and LB.

研究分野：消化器疾患

キーワード：NASH NAFLD 2D-SWE UGAP

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) や非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は世界中で患者数が急増し、そのエンドステージである肝硬変や肝細胞癌は今日臨床現場での大きな脅威となっている。膨大な患者数の NAFLD から、予後の悪い線維化進展例や NASH を効率よく囲い込み、診断することは極めて重要な臨床的課題である。しかし、血液検査や画像診断のみで、NASH と診断する方法は未だ確立しておらず、肝生検がゴールドスタンダードとされる一方、明確な肝生検の適応基準は存在しない。近年、MR elastography の有用性に関する報告が散見されるが、コスト面、利便性の問題から囲い込みには不適當で、安価で高精度かつ繰り返し施行可能な非侵襲的肝病態診断法の確立が望まれている。



腹部超音波検査は、低侵襲、低コストで繰り返し施行が可能で、肝脂肪化を高感度に検出する優れた検査法である。これまで申請者は、NAFLD の肝組織性状診断と肝形態ならびに肝物性値に関する研究を継続的に展開し、以下の予備的な研究結果を得ている。

- (1) 2D-SWE で測定した肝弾性値と肝実質の壊死・炎症所見との関係を明らかにした (Kuroda et al. AASLD 2012) (Kuroda et al. Hepatol Res 2015)。
- (2) NAFLD の肝線維化診断における 2D-SWE の有用性を明らかにした (Kuroda et al. AIUM 2016) (Kuroda et al. APASL 2016) (Kuroda et al. J Clin Ultrasound 2018)。

しかし、現在の超音波エラストグラフィの技術と普及には限界が存在し、肝生検に代用されるには至ってはいないのが現状である。そこで、近年のデジタル画像の解析技術の進歩に伴い、生体の音響特性を利用し別視点から定量的な診断情報を得ようとする試みも展開している。申請者は、汎用超音波診断装置を用いて取得した肝 B-mode 像の IQ 信号から肝実質の超音波減衰係数 (AC: attenuation coefficient [dB/cm/MHz]) を推定する超音波減衰量イメージング法 (Ultrasound Guided Attenuation Parameter: UGAP) を GE ヘルスケア・ジャパン株式会社との共同研究で開発し、以下の予備的な研究結果を得ている。

- (3) 慢性肝疾患では UGAP で測定した肝実質の超音波減衰係数が肝脂肪化を反映して変化することを示し、肝脂肪化診断における UGAP の有用性を明らかにした (Kuroda et al. RSNA 2017) (Fujiwara Y, Kuroda H et al. Ultrasound Med Biol 2018)。

さらに、申請者は、2D-SWE と UGAP を併用することで肝線維化と肝脂肪化を複合評価し NASH の囲い込みを試み、肝生検の適応判断、治療方針の決定など、さらなる臨床応用が期待される結果を得ている。以上の学術的背景より、2D-SWE と UGAP の併用は NAFLD の複雑な組織性状の推定に有用で、肝生検の代用として、線維化進展例や NASH を囲い込む新規診断手法となるという仮説の検証的研究として当該研究を立案した。

2. 研究の目的

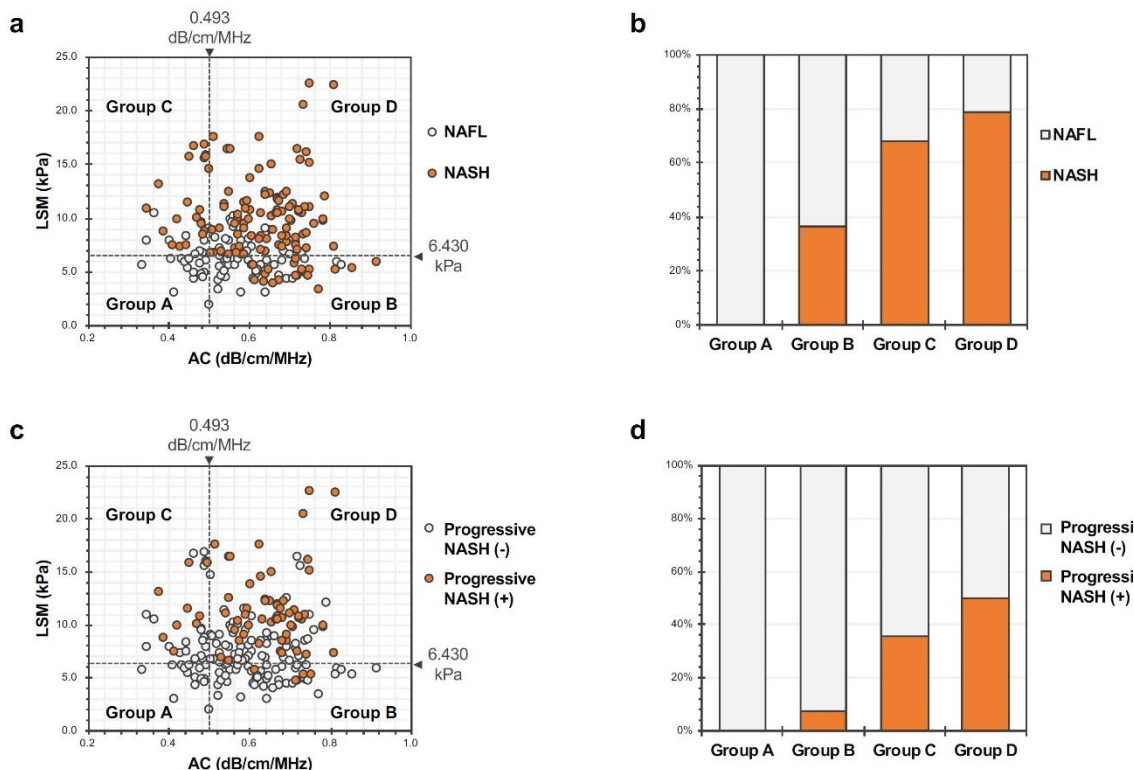
本研究は 2D-SWE と UGAP を用いて肝実質の脂肪化、炎症、線維化といった病理・物理的变化と超音波信号情報との関係を明らかにし、NASH ならびに progressive NASH (NAFLD activity score が 4 点以上、かつ肝線維化 stage が F2 以上の NASH 例) の拾い上げに有用な非侵襲かつ定量的超音波診断手法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

該当期間中に 2D-SWE、UGAP および肝生検を同日に施行した NAFLD 症例を本研究の対象とした。超音波機器は LOGIQ E9 XDclear2.0 (GE)、探触子は C1-6 (凸型) を使用し、肝 S5、Depth 3.6 cm 以深に 3.0 × 1.5 cm の ROI を設置。ROI 中央に直径約 1.0 cm の円形測定域を固定設置し、肝右葉の肝弾性値 (kPa) を測定した。また、送受信周波数を 3.5 MHz に設定し、肝実質の radio frequency data を取得した後、Yao らの Reference Phantom Method (RPM) に準じて (Yao LX et al. Ultrasonic Imaging 1990)、超音波減衰係数の測定を行った。肝生検は、2D-SWE 施行部より 14G、22 mm 針を用い超音波下で行った。肝病理診断は、Matteoni 分類 (Matteoni, CA. et al. Gastroenterology 1999)、NAFLD Activity Score ((Kleiner DE et al. Hepatology 2005) と Fibrosis Staging (Brunt EM. Am J Gastroenterol 1999) に準じて本学病理専門医が判定した。NASH あるいは線維化進展例を従属変数、肝弾性値と超音波減衰係数を独立変数とし、ロジスティック回帰分析を用いて、NASH 診断予測モデルならびに線維化進展予測モデルを作成、Validation set を用い予測モデルの精度検証を行った。

4. 研究成果

233例の研究参加者のうちデータ欠落のない202例を解析対象とした。平均年齢は 55.2 ± 12.9 歳、女性が50.9%であり、NASHが63.9%だった。肝線維化 stage 別の2D-SWEで測定した肝弾性値は、F0(n=71)/F1(44)/F2(32)/F3(28)/F4(27) : 4.61/6.04/ 6.81/8.56/10.42/14.59 kPaで、線維化進展とともに高値を示した ($p < 0.0001$)。2D-SWEの肝線維化診断能に関するAUROCは、 $\geq F1/\geq F2/\geq F3/F4$: 0.815/0.870/0.910/0.933であった。肝脂肪化 grade 別のACは、 $\geq S1(142)/\geq S2(43)/S3(17)$: 0.560/0.699/0.741 dB/cm/MHzと脂肪化に伴い高値を示した ($p < 0.0001$)。UGAPの肝線維化診断能に関するAUROCは、 $\geq S1/\geq S2/\geq S3$: 0.891/0.909/0.924であった。肝弾性値とAC間に有意な相関関係は認められなかった。次に2D-SWEおよびUGAP所見からNASH, progressive NASHのリスク層別化を試みた。肝線維化F1 stageのカットオフ値である6.43 kPa、および肝脂肪化S1 gradeのカットオフ値である0.493 dB/cm/MHzを用いてNAFLDの病態をGroup A~Dの4つに分類したところ、病型の進行に伴いNASHの割合(図a, b)ならびにprogressive NASHの割合の増加を認めた(図c, d)。



さらに、ロジスティック回帰分析を用いて progressive NASH 診断予測モデル式を算出したところ、得られた回帰式は、予測値 $P = 1 / (1 + e^{-x})$, $x = 0.5414 \times LS(\text{kPa}) + 7.791 \times AC(\text{dB/cm/MHz}) - 8.401$ であり、同式の progressive NASH 診断に関する AUROC は 0.832 (感度 : 80.9%、特異度 : 74.6%、陽性的中率 : 61.8%、陰性的中率 88.5%) であった。

以上より、NAFLD の肝線維化診断における 2D-SWE の有用性、肝脂肪化診断における UGAP の有用性が示された。また、両者の併用により NASH ならびに progressive NASH の効率的な層別化が可能で、高精度な progressive NASH 診断予測モデルが構築された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Kuroda H, Fujiwara Y, Abe T, Nagasawa T, Oguri T, Noguchi S, Kamiyama N, Takikawa Y.	4. 巻 7;16(4)
2. 論文標題 Two-dimensional shear wave elastography and ultrasound-guided attenuation parameter for progressive non-alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0249493	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 Kuroda H, Nagasawa T, Fujiwara Y, Sato H, Abe T, Kooka Y, Endo K, Oikawa T, Sawara K, Takikawa Y.	4. 巻 15;13(6)
2. 論文標題 Comparing the Safety and Efficacy of Microwave Ablation Using Thermosphere TM Technology versus Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13061295	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 Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, Nagasawa T, Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hep.31615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naganuma H, Ishida H, Uno A, Nagai H, Kuroda H, Ogawa M.	4. 巻 28;12(5)
2. 論文標題 Diagnostic problems in two-dimensional shear wave elastography of the liver.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World J Radiol	6. 最初と最後の頁 76-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4329/wjr.v12.i5.76	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo K, Kuroda H, Kanazawa J, Sato T, Fujiwara Y, Abe T, Sato H, Kooka Y, Oikawa T, Sawara K, Takikawa Y.	4. 巻 3;12(8)
2. 論文標題 Impact of Grip Strength in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12082146.	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10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黒田 英克、阿部 珠美、藤原 裕大、長澤 倫明、大栗 拓真、野口 幸代、神山 直久、滝川 康裕
2. 発表標題 2D-SWEとUGAPを用いたprogressive NASHリスク層別化の試み
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田 英克
2. 発表標題 非侵襲的肝脂肪化診断におけるUltrasound-Guided Attenuation Parameterの有用性 -多施設共同研究
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大栗拓真、神山直久、野口幸代、黒田英克、阿部珠美、三上有里子、滝川康裕
2. 発表標題 UGAPとテクスチャ解析による軽度脂肪肝の定量評価精度向上手法の検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田 英克、阿部 珠美、滝川 康裕
2. 発表標題 超音波減衰量イメージングとエラストグラフィによるNASHの非侵襲的診断法の確立
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田 英克、阿部 珠美、藤原 裕大、長澤 倫明、大栗 拓真、野口 幸代、神山 直久、滝川 康裕
2. 発表標題 UGAPと2D-SWEを用いたNASHの非侵襲的診断法の確立
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田 英克 ¹ 、岡本 卓也 ¹ 、藤原 裕大 ¹ 、阿部 珠美 ¹ 、大栗 拓真 ² 、金山 侑子 ² 、野口 幸代 ² 、神山 直久 ² 、滝川 康裕 ¹
2. 発表標題 UGAPを用いたNAFLDの脂肪化推定とballooning hepatocyte出現予測の試み
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 珠美、黒田 英克、岡本 卓也、藤原 裕大、滝川 康裕
2. 発表標題 高精度NAFLD高度線維化予測スコアリングモデルの構築
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上 有里子 ¹ , 黒田 英克 ² , 阿部 珠美 ² , 滝川 康裕 ² , 大栗 拓真 ³ , 金山 侑子 ³ , 野口 幸代 ³ , 神山 直久 ³ , 諏訪部 章 ⁴
2. 発表標題 2D-Shear Wave Elastography multi-modeの検査者内再現性と測定所要時間に関する検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大栗 拓真 ¹ , 神山 直久 ¹ , 野口 幸代 ¹ , 金山 侑子 ¹ , 黒田 英克 ² , 阿部 珠美 ² , 藤原 裕大 ² , 三上 有里子 ² , 滝川 康裕 ²
2. 発表標題 エコー信号のSN比を利用したびまん性肝疾患の定量法と表現法に関する一検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田 英克
2. 発表標題 Accuracy of ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP)
3. 学会等名 第55回肝臓総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 黒田英克	4. 発行年 2020年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 3
3. 書名 INNERVISION	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------