



Virtual Touch Tissue Quantificationによる 肝線維化診断および肝腫瘍性疾患の診断の試み

飯島尋子 兵庫医科大学 超音波センター
持田シーメンスメディカルシステム株式会社 マーケティング本部

Answers for life.

SIEMENS

はじめに

慢性肝疾患における線維化の程度は、肝細胞癌の発癌率と密接に関係し、また、インターフェロンの適応などの判断にも重要である。しかし、画像診断が進歩した現在も、いまだ線維化診断には肝生検が必須である。肝生検には、合併症や微小なサンプルから診断を余儀なくされることからサンプリングエラーの問題もある¹⁾。非侵襲的診断法として種々の血清マーカー、ファイブロスキャンやエラストグラフィ、さらにMRIやCTを用いる方法などが報告されているが、確立された方法はない^{2,3)}。Virtual Touch Tissue Quantification(VTTQ)は、音響放射圧(Acoustic Radiation Force Impulse: ARFI)によって生じた剪断ひずみが、剪断弾性波(shear wave: シアウェーブ)として伝搬する速度を測ることによって、組織の硬度を測定できる新しい手法である^{4,5)}。VTTQによる慢性肝疾患の線維化診断の有用性と、肝腫瘍性病変の鑑別の可能性などについて概説する。

(本検討はすべて院内倫理委員会の承諾を得て実施している)

VTTQの臨床的原理

約200 μ sの長さの収束超音波パルス(プッシュパルス)を測定部位に照射すると、照射部の組織が限局的に後方に押され、10 μ m程度の微小な変位を起こす。剪断ひずみである。プッシュパルスの出力が終わると、押された組織は元の位置に戻ろうと動くが、このときに生じる振動が剪断弾性波(以後シアウェーブとする)として周囲に伝搬する。例えば、水面に投じた石が波紋を残すように周囲の組織に伝搬してゆくさまである。シアウェーブは、硬い組織では速く伝わり、軟らかい組織では遅くなる。さてこの速度を測ろうとすると、シアウェーブは水平方向に進むためプローブで直接感知できない。そこで、数十発の探索パルス(通常のBモード表示用パルス)でROIの中を高速スキャンし、剪断ひずみで揺れ動く組織の変位を追跡して、シアウェーブ伝搬速度(V_s [m/s])を測定している。探索パルスの音速(約1500m/s)に比して、シアウェーブの速度(約1~4m/s)がきわめて遅いため、こうした測定が可能となっている。

VTTQの測定方法とコツ

使用機器は、ACUSON S2000(Siemens Medical Solutions USA, Inc, CA, USA)を使用して測定する(図1)。VTTQの最大の利点は、超音波Bモード画像を見ながら関心領域を自由に選択できることである。

基本操作は、通常の肋間走査と同様で、右肋間よりプローブが完全に密着するよう注意しながら肝臓に直角にあてて超音波Bモード画像を確認し、太い血管などを避けて肝表より1~2cmのところに0.7cm $\times$ 1cmのROIを合わせ、安静呼気で呼吸停止のうえ、操作パネルのボタンを押すと、画面上に測定値が瞬時に表示される(図2)。測定は安定した数値が3~5回程度(平均4回)得られたところで終了し、その平均値を求め記録している。測定可能な深度はこれまで6cmであったが、最新バージョンにおいては8.5cmの深度まで可能になった。



図1 Virtual Touch Tissue Quantificationを搭載した、ACUSON S2000

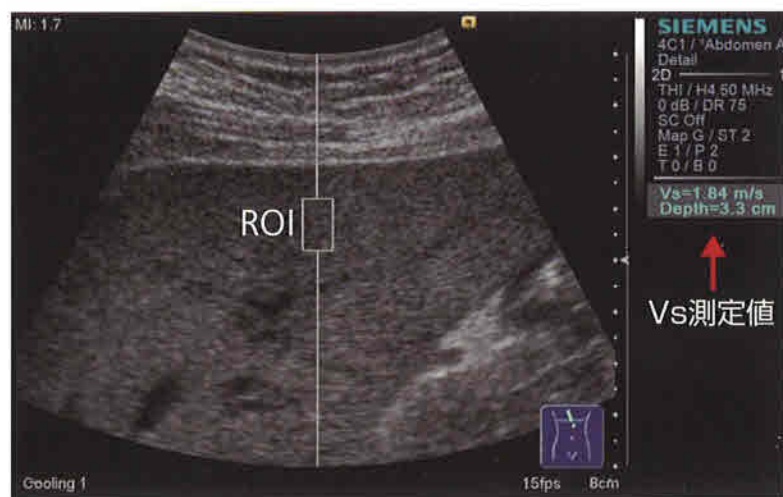


図2 Virtual Touch Tissue Quantificationの測定の例

肝線維化診断

VTTQ(2008年10月から2009年12月)を施行した各種ウイルス陰性、肝機能正常、基礎疾患のない健常ボランティア10例(男性5例、女性5例、平均 40.9 ± 8.6 歳)と、組織所見と対比し得た慢性肝炎および肝硬変276例(C型154例、B型53例、B+C型10例、NBNC型59例、男性157例、女性119例、年齢 54.9 ± 13.2 歳)を対象とした(表1)。線維化ステージは新犬山分類に従った。その内訳は、F0 28例、F1 99例、F2 52例、F3 54例、F4 53例であり、これらのシアウェーブ伝搬速度(V_s)は、それぞれF0: 1.19 ± 0.22 m/s、F1: 1.24 ± 0.21 m/s、F2: 1.31 ± 0.26 m/s、F3: 1.54 ± 0.47 m/s、F4: 2.21 ± 0.55 m/sであった。このうちF2とF3、F3とF4にはそれぞれ有意差を認めた($P < 0.001$) (図3)。

さらにVTTQの肝硬変と非肝硬変に対する診断能をReceiver Operating Characteristic curve (受信者動作特性曲線)を用いて解析したところ、ROC曲線下面積0.896と良好な判別能を示した(図4)。ROC曲線より、肝硬変を診断するためのCutoff値は、 $V_s = 1.64$ m/sが最も理想的であった。その際の感度は87%、特異度は88%であった。

次にシアウェーブ伝搬速度(V_s)と、肝炎の活動性を示すA因子との比較を示す。新犬山分類の壊死・炎症所見のグレードにより、活動性なし(A0) 27例、軽度活動性(A1) 113例、中等度活動性(A2) 125例、高度活動性(A3) 21例の4段階別で V_s 値を検討したところ、A0: 1.20 ± 0.16 m/s、A1: 1.39 ± 0.46 m/s、A2: 1.65 ± 0.62 m/s、A3: 2.00 ± 0.81 m/sであり、炎症所見が高度になるほど V_s 値も上昇していた(図5)。炎症所見と V_s 値との関連については、エビデンスがないため原因は不明であるが、炎症による細胞内圧の上昇などにより速度が速くなる可能性が示唆されているが、推測の域を出ない。

対象	肝生検で診断の得られた慢性肝炎・肝硬変: 276例 健常人: 10例
性別(男/女)	162 / 124 例
年齢(歳)	54.9 ± 13.2
原因疾患	HBV: 53例 HCV: 154例 nBnC: 59例 B + C: 10例
線維化分類	F0: 28例 F1: 99例 F2: 52例 F3: 54例 F4: 53例

表1 対象患者

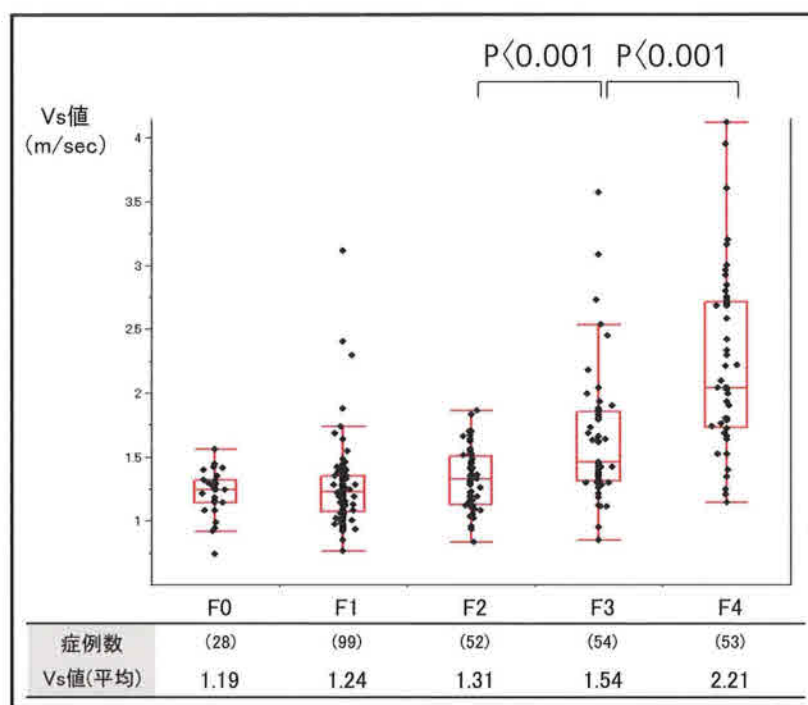


図3 線維化ステージ別 シアウェーブ伝搬速度

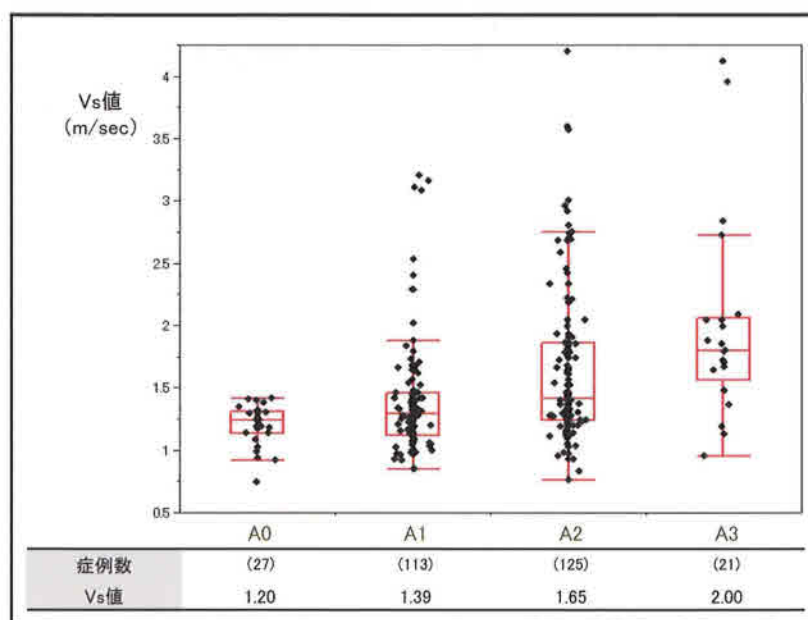


図5 炎症グレード別 シアウェーブ伝搬速度

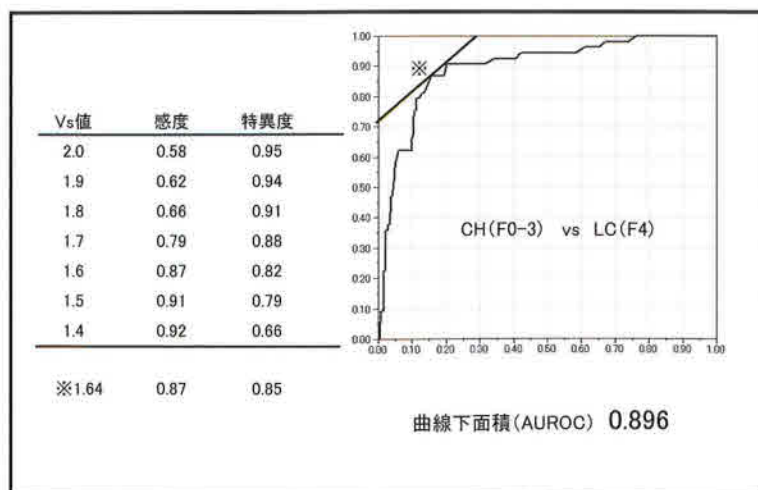


図4 ROC 解析

生化学検査データと シアウェーブ伝搬速度 (Vs) の比較

シアウェーブ伝搬速度 (Vs) と肝炎の指標となる生化学データを検討したところ、相関係数とP値はそれぞれ、ASTで $r=0.304$ ($P<0.001$)、ALTで $r=0.125$ ($P<0.035$)、血小板で $r=-0.367$ ($P<0.001$)、総ビリルビンで $r=0.409$ ($P<0.001$)、アルブミンで $r=-0.364$ ($P<0.001$)、プロトロンビン時間で $r=-0.544$ ($P<0.001$)であった。これらの結果から、肝予備能を示すプロトロンビン時間や総ビリルビン、アルブミンと良い相関を認めたが、炎症の指標であるALTとの関連はわずかであった。すなわち線維化と肝予備能はある程度相関し、肝炎が強いとVs値は若干高い値を示す可能性があると考えられた。年齢との相関はなかった。

Vs値と組織学的診断との乖離例の検討

当然、すべての肝線維化診断がVTTQに置き換わることは不可能である。それは、組織診断のF-stageとVs値の乖離した症例が存在することでも明らかである。どの程度乖離が存在するかを検討するため、線維化ステージ別の想定値を各ステージのVs値の4分位点から求めることにした。その結果、それぞれVs値でF1を1.4m/s未満、F2を1.1~1.5m/s、F3を1.3~1.9m/s、F4を1.7m/s以上と定めた。これより、今回の症例を各ステージ別に“想定値”、“想定値 ± 0.5 未満”、“想定値 ± 0.5 m/s以上”で分類し、どの程度乖離例が存在するか検討した。

結果は、想定値内が174例 (約61%)、想定値 ± 0.5 m/s未満が102例 (約36%)、想定値 ± 0.5 以上: 10例 (約4%)であった。この想定値からVs値で ± 0.5 m/s以上と乖離のみられた10例は、F1が3例、F3が6例、F4が1例であった。F4の1例はVs=1.14m/secと低値を示していた。この症例には高度脂肪肝を認めた。脂肪肝とVs値が、どのように関係するか現時点ではわからないが、脂肪肝がVs値に影響する可能性が示唆された。

一方組織所見でF1にも関わらずVs値が高値となった3症例は、血小板 $8.5 \text{万}/\text{mm}^3$ であり各種画像検査上も肝硬変として矛盾しない症例であった。これらは、微小な針生検では線維部分がサンプルされなかったことによるサンプリングエラーと考えた。その他は、胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎が基礎疾患にあった。

さらに、F3でVs値が高値であった症例では、同じくサンプリングエラーが2例、ALT213U/lの肝機能高値例が2例、原因不明が2例あった。いずれにしても、これらの結果からサンプリングエラーを除くと、炎症が強い場合と自己免疫性肝炎などで測定値が乖離する可能性があり、VTTQのVs値による線維化評価には注意が必要と考えられた。自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変は、生検診断が必須であるとも言える。

肝腫瘍性疾患の診断

VTTQを施行した肝腫瘍性病変42例 (肝細胞癌20例、肝血管腫12例、転移性肝腫瘍10例) を対象とした。腫瘍は、各種画像診断ならびに組織学的結果に基づき診断した。測定は腫瘍内にROIを設定し、シアウェーブ伝搬速度を3~5回測定、平均値を求めて測定結果とした。

肝腫瘍性病変の腫瘍部と非腫瘍部のVs値を比較すると、肝細胞癌でそれぞれ $1.49 \pm 0.43 \text{m/s}$ 、 $2.01 \pm 0.87 \text{m/s}$ 、肝血管腫では $1.50 \pm 0.60 \text{m/s}$ 、 $1.14 \pm 0.27 \text{m/s}$ 、転移性肝腫瘍では $2.85 \pm 1.05 \text{m/s}$ 、 $1.13 \pm 0.13 \text{m/s}$ であり、Vs値は肝細胞癌と肝血管腫は周囲肝より低く (軟らかく)、転移性肝腫瘍では高い (硬い) 傾向を認めた (図6~11)。転移性肝腫瘍では、Vs値は肝細胞癌ならびに肝血管腫に対して有意差を認めた (図12)。

肝細胞癌のVs値を腫瘍径3cm未満と3cm以上のもので比較すると、腫瘍径3cm未満では $1.43 \pm 0.34 \text{m/s}$ 、腫瘍径3cm以上のものは 1.55 ± 0.51 であった (図13)。また、Bモード所見の差異による検討を行った。Mozaic patternを呈する腫瘍では $1.54 \pm 0.51 \text{m/s}$ 、Hypo echoを呈する腫瘍は $1.39 \pm 0.49 \text{m/s}$ 、Hyper echoを呈する腫瘍は $1.50 \pm 0.13 \text{m/s}$ であった (図14)。さらに肝細胞癌のVs値を分化度別に比較すると、低分化型が 1.23m/s 、中分化型が $1.59 \pm 0.47 \text{m/s}$ 、高分化型が $1.64 \pm 0.15 \text{m/s}$ であった (図15)。症例数は少ないが、肝細胞癌ではVs値は腫瘍径、Bモード所見、分化度による有意差は認めなかった。



平均

腫瘍部 (m/s)	1.72	1.64	1.84	1.67	1.72
非腫瘍部 (m/s)	2.55	2.12	2.50	2.13	2.33

図6 肝細胞癌(高分化型)の例 70歳男性、C型肝硬変、S5領域、13mm径



平均

腫瘍部 (m/s)	1.5	1.5	1.3	1.6	-	1.48
非腫瘍部 (m/s)	1.5	1.6	1.6	1.7	1.8	1.64

図7 肝細胞癌(中分化型)の例 74歳男性、C型肝硬変、S8領域、38mm径



平均

腫瘍部 (m/s)	1.4	0.9	1.4	1.2	1.23
非腫瘍部 (m/s)	1.7	1.6	1.7	1.7	1.68

図8 肝細胞癌(低分化型)の例 75歳男性、慢性肝炎:NBNC、S4領域、50mm径



平均

腫瘍部 (m/s)	0.88	0.98	0.91	0.88	0.91
非腫瘍部 (m/s)	1.12	1.17	1.12	1.11	1.13

図9 肝血管腫の例(1) 43歳女性、S2領域、20mm径



平均

腫瘍部 (m/s)	2.19	2.45	2.38	2.30	2.33
非腫瘍部 (m/s)	1.16	1.09	1.28	-	1.18

図10 肝血管腫の例(2) 36歳女性、S5/6領域、50mm径



平均

腫瘍部 (m/s)	2.50	3.85	2.88	3.78	3.25
非腫瘍部 (m/s)	1.37	1.34	1.40	-	1.37

図11 転移性肝癌の例(胃癌転移) 74歳男性、S6領域、26mm径

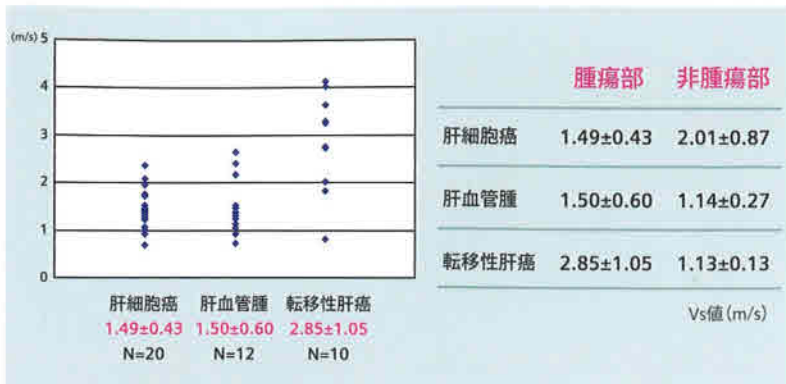


図12 肝腫瘍性疾患のシアウェーブ伝搬速度

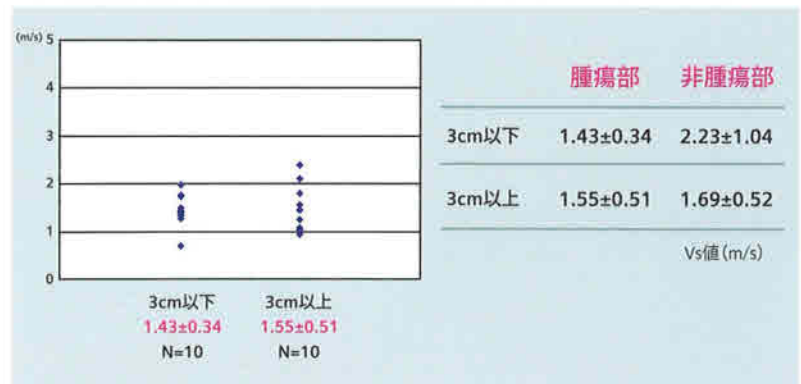


図13 肝細胞癌のサイズ別にみたシアウェーブ伝搬速度

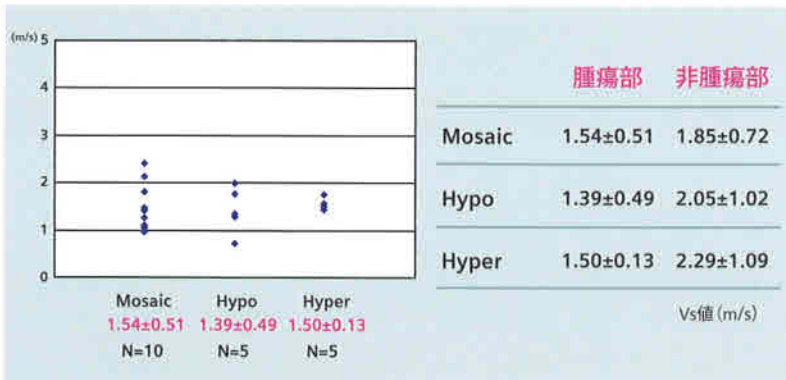


図14 肝細胞癌のBモード所見別にみたシアウェーブ伝搬速度

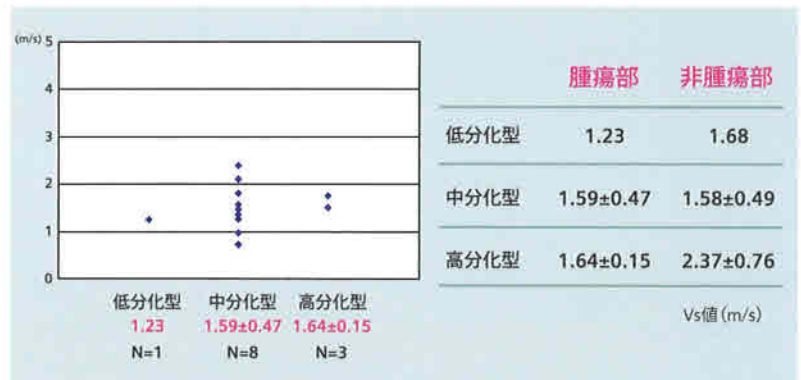


図15 肝細胞癌の分化度別にみたシアウェーブ伝搬速度

まとめ

VTTQは、組織の硬さという、これまでにない情報を定量的に得ることができ、慢性肝疾患や腫瘍の性状診断に有用な情報を与える。しかも超音波Bモード画像を見ながら施行でき、また、音響放射圧で組織を押すため機械的な誤差が生じにくい。さらに、簡便かつ術者の技量への依存性が少なく、Bモード検査の度に繰り返し施行できる。慢性肝疾患やインターフェロン治療効果判定など線維化の進展を知るうえでも有用な検査となり得る。今後さらに広く使用されることが期待される。

1. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57
2. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50
3. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51:433-45
4. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1715-23.
5. 飯島尋子, 田中弘教, 西口修平, ほか. Acoustic Radiation Force Impulseによる非侵襲的肝線維化診断法の有用性. *肝臓* 2010;51:54-55.

汎用超音波画像診断装置 アクュソンS2000 医療機器認証番号 第220AIBZX00055000号

製造販売業者
シーメンスヘルスケア株式会社
〒141-8644
東京都品川区大崎 1-11-1
ゲートシティ大崎ウエストタワー