

原 著

人間ドック受診者における肝硬度測定値の検討

¹⁾ 獨協医科大学埼玉医療センター 附属越谷クリニック

²⁾ 同 臨床検査部

³⁾ 同 超音波センター

⁴⁾ 同 消化器内科

寺本 実加¹⁾, 貴田あかり¹⁾, 奥住 裕二¹⁾, 内山 健二²⁾,
白橋 亮作^{1,4)}, 小林さゆき³⁾, 玉野 正也^{1,4)}

要 旨

目的: 人間ドック受診者に transient elastography (TE) による肝硬度測定を行い, 各種臨床パラメーターとの関連を検討した。

対象と方法: 対象は当院ドックを受診した 411 名である。TE の測定結果を 5 kPa 以上の群と 5 kPa 未満の群に分け, 受診者の背景と各種血液生化学検査値について比較した。

結果: TE は 377 例で施行され, 測定値の平均は 4.1 kPa であった。TE 高値群は 48 例, TE 正常群は 329 例であった。BMI と拡張期血圧は TE 高値群で有意に高値であった。TE 高値群で AST, ALT, GGT, 白血球, Hb, 尿酸, HbA1c が有意に高く, HDL コレステロールは有意に低値であった。

考察: 受診者の 48/377 例 (12.7%) に肝硬度の高い症例を認めた。肝硬度は年齢, 性別とは関連しないが, AST, ALT, GGT などの肝機能検査との相関が確認された。一方で, 肝硬度高値群では BMI, 拡張期血圧, 尿酸, HbA1c が高値, HDL コレステロールは低値を呈しており, 肝硬度と生活習慣病との関連が示唆された。

結論: 人間ドック受診者では肝硬度と生活習慣病との関連が示唆された。

Key Words: 人間ドック, transient elastography, 肝硬度, 生活習慣病

背景と目的

慢性肝疾患の予後は肝の線維化に左右される。肝の線維化は肝予備能の低下をもたらすのみならず, 肝細胞癌の発癌にも大きく寄与している¹⁾。肝線維化診断のゴールドスタンダードが肝生検による病理組織診であることに異論はないが, 侵襲的であること, またサンプリングエラーや病理医間の診断の相違などの問題がある^{2,3)}。

Transient elastography (TE) は肝内に発生させたせん断波の伝搬速度から肝硬度 (単位: kPa) を測定する検査法である。プローブから発生されたせん断波は肋間から皮膚を通して肝臓に伝わる。肝組織が硬くなってい

る場合には, せん断波の伝搬速度は速くなり, 肝組織が軟らかい場合には遅い速度で伝搬する。肝臓内のせん断波は超音波によって追跡され, 伝搬速度を解析することにより肝臓の硬さが計測されるものである (図 1)。

TE による肝硬度測定は, ウイルス性肝炎, 非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) において組織学的な肝線維化を反映すると報告されている⁴⁻⁹⁾。TE は非侵襲的であり, 安全かつ簡便に施行できるため, 肝疾患の日常診療では広く施行されているが, 人間ドック受診者における報告は少ない。今回我々は, 短期間であるが TE を試用する機会を得たので, 人間ドック受診者に肝硬度測定を行い, 各種臨床パラメーターおよび生活習慣病との関連を検討した。

令和 2 年 5 月 26 日受付, 令和 2 年 6 月 12 日受理
別刷請求先: 玉野正也

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学埼玉医療センター 消化器内科

対象と方法

対象は 2019 年 11 月に当院人間ドックを受診した 411 名である。TE 測定に際しては文書で説明を行い,



図1

Transient elastography 測定に使用したフィブロスキャン 430 ミニ測定結果は下段のように図示され、肝の線維化 (F 因子) が高度になると伝搬速度が速く表示される。

同意を得た受診者のみに施行した。問診にて明らかな肝疾患の既往がある症例は対象から除外した。

早朝空腹時に腹部超音波検査を行った後に右肋間から TE を行った。測定部位は肝右葉前区域とし、脈管、腫瘍、嚢胞、石灰化などは測定領域に含まれないように注意した。測定は 10 回行い、測定結果の中央値を検討に用いた。

TE の測定には Echosens 社のフィブロスキャン 430 ミニを用いた。測定結果を 5 kPa 以上の群 (TE 高値群) と 5 kPa 未満の群 (TE 正常群) に分け、年齢、性別、BMI、血圧、超音波上の脂肪肝の有無、および各種血液生化学検査値について比較した。

肝線維化の指標として以下の計算式で求められる Fib4index を算出して 2 群間で比較した。

$$\text{Fib4index} = \text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)} / \text{血小板 (} 10^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}$$

TE 高値群については、腹部超音波上の脂肪肝の有無と問診による生活習慣病とについても検討を行った。問診上の生活習慣病は、生活習慣に関係するがん (肺がん、

大腸癌など)、脳血管疾患、心疾患、およびその他の動脈硬化性疾患、糖尿病、高血圧症、脂質異常症とした。

2 群間の比較には Mann-Whitney 検定またはカイ二乗検定を用い、*p* 値 0.05 未満を統計学的有意差ありと判断した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、獨協医科大学埼玉医療センターの臨床研究倫理審査委員会の承認のもと、当センターのホームページ上で情報公開をしたうえで行われた後ろ向き観察研究である。

結 果

対象者 411 例のうち、文書での同意が得られなかったもの 20 例、同意を得られたが肥満などの理由で測定が不能であった 14 例を除き、TE は 377 例で施行された。その内訳は、男性 210 例、女性 167 例、平均年齢は 53.4 (30-85) 歳であった。測定値の平均は 4.1 (1.7-16.2) kPa であり、TE 高値群は 48 例、TE 正常群は 329 例であった。TE 高値群 48 例の測定値の平均は 6.73 ± 2.10 (5.0-16.2) kPa、TE 正常群の平均は 3.68 ± 0.73

表1 症例背景とパラメーターの比較

| | TE 高値群 (n=48) | TE 正常群 (n=329) | p 値 |
|----------------------------|---------------|----------------|-------|
| 男/女 | 31/17 | 179/150 | 0.185 |
| 年齢 | 55.6±12.4 | 53.0±12.2 | 0.219 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 131.3±24.5 | 124.4±18.3 | 0.090 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 83.4±14.8 | 77.6±12.9 | 0.015 |
| BMI (kg/m ²) | 26.1±5.1 | 23.0±3.4 | 0.000 |
| 脂肪肝 (有/無) | 31/17 | 107/222 | 0.000 |
| WBC (×10 ⁹ /L) | 5.8±1.6 | 5.3±1.3 | 0.010 |
| Hb (g/dL) | 14.7±1.8 | 14.2±1.5 | 0.023 |
| Plt (×10 ⁴ /μL) | 24.1±7.6 | 25.7±5.3 | 0.037 |
| AST (U/L) | 31.1±20.8 | 22.2±7.4 | 0.002 |
| ALT (U/L) | 37.8±29.0 | 23.0±17.5 | 0.000 |
| GGT (U/L) | 60.3±52.9 | 34.2±30.6 | 0.000 |
| ALP (U/L) | 219.5±73.3 | 205.9±60.1 | 0.242 |
| LDH (U/L) | 183.8±42.1 | 174.6±28.0 | 0.509 |
| T-B (mg/dL) | 0.9±0.3 | 1.0±0.3 | 0.651 |
| T-P (g/dL) | 7.4±0.4 | 7.2±0.4 | 0.001 |
| Alb (g/dL) | 4.4±0.2 | 4.4±0.3 | 0.759 |
| eGFR | 72.5±16.6 | 75.6±13.0 | 0.192 |
| T-Chol (mg/dL) | 202.3±45.1 | 209.9±34.4 | 0.086 |
| LDL (mg/dL) | 122.1±40.1 | 125.5±31.0 | 0.364 |
| HDL (mg/dL) | 58.5±17.8 | 65.2±15.9 | 0.002 |
| TG (mg/dL) | 117.0±87.3 | 98.8±55.9 | 0.231 |
| UA (mg/dL) | 6.2±2.4 | 5.5±2.2 | 0.012 |
| FBS (mg/dL) | 105.4±22.4 | 100.6±20.9 | 0.133 |
| HbA1c (%) | 6.0±0.9 | 5.8±0.7 | 0.031 |
| CRP (mg/dL) | 0.14±0.22 | 0.12±0.21 | 0.018 |
| Fib4index | 1.39±0.87 | 1.08±0.50 | 0.033 |

平均±SD

表2 TE 高値群 (n=48) の脂肪肝と生活習慣病の有無

| | 生活習慣病無し | 生活習慣病有り |
|-------|---------|---------|
| 脂肪肝無し | 11 | 6 |
| 脂肪肝有り | 11 | 20 |

表3 TE 正常群 (n=329) の脂肪肝と生活習慣病の有無

| | 生活習慣病無し | 生活習慣病有り |
|-------|---------|---------|
| 脂肪肝無し | 164 | 58 |
| 脂肪肝有り | 62 | 45 |

(1.7-4.9) kPa であった。

表1にTE高値群とTE正常群の臨床パラメーターの比較を示す。両群間に性別、年齢による差は認めなかったが、拡張期血圧とBMIはTE高値群で有意に高値を呈した。TE高値群の31/48例(64.6%)、TE正常群の107/329例(32.5%)が超音波診断による脂肪肝を呈しており、TE高値群で有意に高率であった。

血算では白血球、ヘモグロビンはTE高値群で高値、血小板はTE高値群で低値を呈したが、いずれも基準内であった。生化学検査では、AST、ALT、GGTがTE高値群で有意に高値を呈した。総蛋白、尿酸、HbA1c、CRPもTE高値群で有意な高値を呈した。HDLコレステロールはTE高値群で低値を呈したが、その他の脂質

には有意差を認めなかった。

Fib4indexの平均はTE高値群で1.39±0.87、TE正常群で1.08±0.50であり、TE高値群で有意に高値であった($p=0.033$)。表には示していないが、TE高値群、TE正常群ともにHBs抗原陽性例、HCV抗体陽性例は認めなかった。

表2にTE高値群48例の腹部超音波による脂肪肝の有無と生活習慣病の有無を示す。脂肪肝、生活習慣病とも有さないのは11/48例(22.9%)であったのに対していずれかを有するのは37/48例(77.1%)であった。脂肪肝と成人病の両者を有するのは20/48例(41.7%)であった。

同様に、表3にTE正常群329例の腹部超音波によ

る脂肪肝の有無と生活習慣病の有無を示す。脂肪肝、生活習慣病とも有さないのは164/329例(49.9%)であったのに対していずれかを有するのは165/329例(50.2%)であった。脂肪肝と成人病の両者を有するのは45/329例(13.7%)であった。

考 察

本邦における正常肝のTE測定値は5kPa未満と報告されている^{10,11)}。欧米では5.5kPa程度とされるが¹²⁾、これは体型や皮下厚が25mmを超えて皮下組織も測定範囲に含まれてしまうためと考えられている。以上より、今回の検討では5kPa以上の群(TE高値群)と5kPa未満の群(TE正常群)に分けて検討を行った。その結果、肝疾患の既往のない受診者の48/377例(12.7%)に肝硬度の高い症例を認めた。肝硬度高値で脂肪肝を有する症例を31/48例(64.6%)に認めたが、これらはNASHの可能性があると考えている。一方で、脂肪肝を有さない肝硬度高値例を17例に認めた。これらはいずれもHBs抗原陰性、HCV抗体陰性であり、アルコール等の原因が推測されたが、検診の間診票からは詳細なアルコール摂取量が推定できなかったため詳細は不明である。

肝硬度は年齢、性別とは関連しないが、AST、ALT、GGTなどの肝機能検査との相関が確認された。肝硬度高値群ではFib4indexも高値を呈した。正常肝のFib4indexは1.3以下であり、2.67以上は肝硬変を強く疑う。肝硬度高値群のFib4indexの平均は1.39と正常肝を若干上回っており、前述のNASHのように、既往歴では明らかではないが潜在性の慢性肝疾患(肝線維化)を有する症例が含まれるのかもしれない。

肝硬度高値群ではBMI、拡張期血圧、尿酸、HbA1cが高値を呈し、HDLコレステロールは低値を呈した。また、表2に示すように肝硬度高値群の54.2%に生活習慣病を認めた。生活習慣病を有する患者では脂肪肝の合併が多く、その拾い上げにTEが有用であること¹³⁾、また生活習慣病は肝硬度上昇の独立因子であることが報告されており¹²⁾、今回の我々の結果と矛盾しない。

以上より、人間ドック受診者におけるTEによる肝硬度和生活習慣病との関連、およびTE測定がNASHの拾い上げに有用である可能性が示唆された。しかし人間ドックでは肝疾患の最終診断を確認することが困難であり、現状では経過観察もできていない。今後は肝臓専門医を含めた二次検査を担当する医療機関と、より密接に連携することが重要と考えた。

結 論

人間ドック受診者の12.7%に肝硬度高値症例を認めた。肝硬度和生活習慣病との関連が示唆され、今後のさらなる検討が必要と思われた。

謝 辞 今回の臨床研究においてフィブロスキャン430ミニをお貸しいただいた、佐賀大学医学部 附属病院 肝疾患センター 特任教授・センター長の江口有一郎先生に心から感謝いたします。ありがとうございました。

引用文献

- 1) Benvegnù L, Gios M, Boccato S, et al : Natural History of Compensated Viral Cirrhosis : A Prospective Study on the Incidence and Hierarchy of Major Complications. *Gut* **53** : 744-749, 2004.
- 2) Bedossa P, Dargère D, Paradis V : Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* **38** : 1449-1457, 2003.
- 3) Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al : Sampling Error and Intraobserver Variation in Liver Biopsy in Patients with Chronic HCV Infection. *Am J Gastroenterol* **97** : 2614-2618, 2002.
- 4) Tamano M, Kojima K, Akima T, et al : The Usefulness of Measuring Liver Stiffness by Transient Elastography for Assessing Hepatic Fibrosis in Patients with Various Chronic Liver Diseases. *Hepatogastroenterology* **59** : 826-830, 2012.
- 5) Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, et al : Transient Elastography in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Gut* **56** : 1330-1331, 2007.
- 6) Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al : Reproducibility of Transient Elastography in The Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Gut* **56** : 968-973, 2007.
- 7) Ganne-Carrie N, Ziolkowski M, de Ledinghen V, et al : Accuracy of Liver Stiffness Measurement for The Diagnosis of Cirrhosis in Patients with Chronic Liver Diseases. *Hepatology* **44** : 1511-1517, 2006.
- 8) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al : Diagnosis of Cirrhosis by Transient Elastography (FibroScan) : A Prospective Study. *Gut* **55** : 403-408, 2006.
- 9) Castera L, Foucher J, Bertet J, et al : FibroScan and FibroTest to Assess Liver Fibrosis in HCV with Normal Aminotransferases. *Hepatology* **43** : 373-374,

- author reply 375-376, 2006.
- 10) 斎藤 聡, 伝法秀幸 : 【肝臓の組織進展度診断 : エラストグラフィ up-to date】 Transient elastography (FibroScan) による肝硬度測定. 超音波医学 **42** : 477-485, 2015.
 - 11) 玉野正也 : 【US Today 2011 先進技術で極める超音波の未来】 硬さを極める 肝 transient elastography による肝硬度測定の有用性. INNERVISION **26** : 27-29, 2012.
 - 12) Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, et al : Liver Stiffness Values in Apparently Healthy Subjects : Influence of Gender and Metabolic Syndrome. J Hepatol **48** : 606-613, 2008.
 - 13) Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, et al : Factors Associated with Significant Liver Steatosis and Fibrosis as Assessed by Transient Elastography in Patients with One or More Components of The Metabolic Syndrome. J Diabetes Complications **30** : 1347-1353, 2016.

Measurement of Liver Stiffness in Individuals Undergoing a Comprehensive Health Examination

Yoshika Teramoto¹⁾, Akari Kida¹⁾, Yuji Okuzumi¹⁾, Kenji Uchiyama²⁾,
Ryosaku Shirahashi^{1,4)}, Sayuki Kobayashi³⁾, Masaya Tamano^{1,4)}

¹⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Koshigaya Clinic*

²⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Clinical Laboratory*

³⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Medical Ultrasound Center*

⁴⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Gastroenterology*

Abstract

Objective : In the present study, liver stiffness was measured by transient elastography (TE) in individuals undergoing comprehensive health examination to analyze its relations to other clinical parameters.

Subjects and Methods : A total of 411 individuals who underwent comprehensive health examination at our hospital were included in the study. The subjects were divided based on the TE measurement into two groups (stiffness ≥ 5 kPa (high TE) and < 5 kPa (normal TE)), and their demographics and blood biochemistry results were compared.

Results : TE was performed in 377 subjects, and the mean stiffness was 4.1 kPa ; 48 subjects were in the high TE group, and 329 subjects were in the normal TE group. The body mass index (BMI) and diastolic blood pressure were significantly higher in the high TE group. The levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), white

blood cells, hemoglobin (Hb), uric acid, and HbA1c were significantly higher in the high TE group, whereas the levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and platelets were significantly lower in the high TE group.

Discussion : Liver stiffness was high in 12.7% (48/377) of the subjects who underwent TE. While liver stiffness was not associated with age or sex, it was associated with the indicators of liver function (AST, ALT, and GGT). The levels of BMI, diastolic blood pressure, uric acid, and HbA1c were high, whereas the level of HDL cholesterol was low in subjects with high liver stiffness. These findings suggest an association between liver stiffness and lifestyle diseases.

Conclusion : The present findings suggest that there is an association between liver stiffness and lifestyle diseases in individuals undergoing comprehensive health examination.

Key words : comprehensive health examination, transient elastography, liver stiffness, lifestyle diseases