

原 著

Shear Wave Elastography による 原発性胆汁性胆管炎の肝硬度測定

¹⁾ 獨協医科大学 埼玉医療センター 臨床検査部

²⁾ 同 消化器内科

³⁾ 同 超音波センター

内山 健二¹⁾ 白橋 亮作²⁾ 須田 季晋²⁾

稲垣 正樹¹⁾ 小林さゆき³⁾ 春木 宏介¹⁾ 玉野 正也²⁾

要 旨

目的：原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis, 以下 PBC) 患者の肝硬度を測定し、肝硬度の臨床的意義について検討した。

方法：Shear wave elastography (SWE) によって剪断波の伝播速度 (Vs) が測定された 43 例の PBC を対象とした。無症候性 PBC (aPBC), 症候性 PBC (sPBC) と正常対象 (Control) との Vs を比較した。次に Vs と臨床パラメーター、FIB-4 index との相関について検討した。

結果：Control 群の Vs 平均は 1.20 ± 0.11 m/s, aPBC 群と sPBC 群は同様に 1.43 ± 0.21 m/s, 1.66 ± 0.23 m/s であり、Control と aPBC, および aPBC と sPBC の間に有意差を認めた。Vs は ALT と FIB-4 index と正の相関を、アルブミン、血小板、プロトロンビン活性と負の相関を認めた。ALT 値 30 U/L 未満の活動性肝炎を有さない PBC では、Vs に寄与する独立因子として FIB-4 index が抽出された。

結論：SWE による Vs の測定は PBC の進行度を予測できる。

Key Words：原発性胆汁性胆管炎, Shear wave elastography, 肝硬度

背景と目的

超音波を用いた Shear wave elastography (SWE) は 2018 年に保険収載された新しい検査法であり、肝組織中に発生させた「剪断波」の伝播速度 (Vs) を測定することによって肝硬度、つまり肝線維化を予測するものである。SWE は簡便かつ非侵襲的であり肝生検に代わる検査法として注目され、C 型肝炎をはじめとする多くのびまん性肝疾患において線維化診断のみならず、発癌予測にも有用とされる^{1~3)}。

一方で、elastography によって測定される肝硬度は肝の弾性 (線維化) のみならず粘性 (炎症) にも影響を受けることが報告されているが^{4~8)}、胆汁うっ滞が肝硬度

にあたえる影響については一定の見解はない。今回の研究は、原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis, 以下 PBC) 患者の肝硬度を測定し、PBC 患者における Vs の臨床的意義について検討することを目的とした。

対象と方法

対象は 2015 年 5 月から 2019 年 12 月までに獨協医科大学埼玉医療センター消化器内科において臨床的または組織学的に PBC と診断され、SWE により肝硬度が測定された 43 例である。SWE の測定時期は、診断時または治療開始前の患者が 14 例、ウルソデオキシコール酸による治療開始後の患者が 29 例であった。SWE の測定には GE ヘルスケア社の LOGIQ E9 を使い、空腹時に背臥位で B モード観察下に右肋間から行った。測定値は SWE の伝播速度 (m/s : 以下 Vs) で表され、得られた 10 回の計測値の中央値を検討に用いた。この際、測定成功率 80% 以下の症例は検討から除外した。

令和 2 年 8 月 6 日受付, 令和 2 年 10 月 5 日受理

別刷請求先: 内山健二

〒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

表1 患者背景 (n=43)

性 (男/女)	5/38
症候 (aPBC/sPBC)	10/33
年齢 (歳)	63.3±9.7 (36-78)
Vs (m/s)	1.48±0.23 (1.14-2.01)
ALT (U/L)	38.0±42.5 (9-202)
ALP (U/L)	471.2±262.1 (162-1223)
GGT (U/L)	145.3±203.2 (9-1265)
T-B (mg/dL)	0.8±0.3 (0.3-1.8)
Alb (g/dL)	4.0±0.4 (3.0-4.6)
T-Cho (mg/dL)	214.6±32.9 (158-297)
WBC (×10 ⁹ /L)	5.38±1.30 (2.9-8.4)
Hb (g/dL)	12.7±1.6 (9.0-16.6)
Plt (×10 ⁴ /μL)	21.6±6.1 (4.8-38.4)
PT%	107.5±15.8 (72.0-139.2)
Fib4-Index	2.25±1.78 (0.91-11.9)

腹部のスクリーニング検査, 胆嚢ポリープ, 胆嚢結石など, 肝機能障害を有さない患者40例にSWE測定を行い正常対象 (Control) とし, 無症候性PBC (aPBC), 症候性PBC (sPBC) のVsと比較した。2群間の検定にはMann-Witney検定を用いた。sPBCはガイドラインに従い, 肝疾患に基づく自覚症状 (黄疸, 皮膚掻痒感, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など) を有するものとした。

次に, PBC患者のVsとVs測定時の年齢, ALT, ALP, GGT, 総ビリルビン, アルブミン, 総コレステロール, 白血球, ヘモグロビン, 血小板, プロトロンビン活性との相関について検討した。また, 肝線維化の指標として以下の計算式で求められるFIB-4 indexを算出し, 同様にVsとの相関を検討した。

$$\text{FIB-4 index} = \frac{\text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)} / \text{血小板} (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}{10^9/\text{L} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

さらに, Vsを目的変数とし, ALT, アルブミン, 血小板, プロトロンビン活性, FIB-4 indexを説明変数とした重回帰分析を行い, PBCにおけるVsに寄与する因子を検討した。

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

SWEは43例全例で有害事象なく測定された。検査に有した時間は約2分と, 短時間で施行可能であった。43例の患者背景を表1に示す。男性が5例, 女性が38例と女性が多かった。aPBCは33例, sPBCは10例で

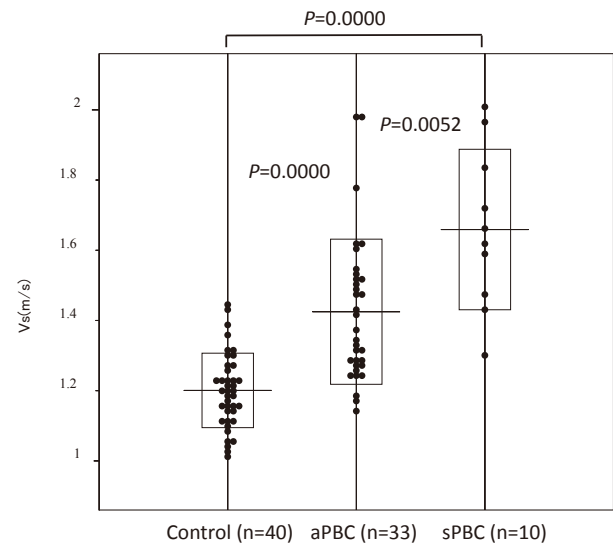


図1 正常肝と原発性胆汁性胆管炎患者 (PBC) のVsの比較

正常肝 (Control) のVsは 1.20 ± 0.11 m/s, 無症候性PBC (aPBC) は 1.43 ± 0.21 m/s, 症候性PBC (sPBC) は 1.66 ± 0.23 m/sであった。Control群とaPBC群 ($p=0.0000$), Control群とsPBC群 ($p=0.0000$), およびaPBC群とsPBC群 ($p=0.0052$) の間に統計学的有意差を認めた。

あった。43例全体の平均年齢は63.3歳, Vsの平均は1.48 m/sであった。

図1にControl, aPBC, sPBCのVsを示す。Control群のVs平均は 1.20 ± 0.11 m/s, aPBC群とsPBC群は同様に 1.43 ± 0.21 m/s, 1.66 ± 0.23 m/sであり, Control群とaPBC群 ($p=0.0000$), Control群とsPBC群 ($p=0.0000$), およびaPBC群とsPBC群 ($p=0.0052$) の間に統計学的有意差を認めた。

図2にVsと各種パラメーターとの相関を示す。ALT (図2a上段中央, $r=0.3820$, $p=0.0124$) とFIB-4 index (図2b下段右, $r=0.5611$, $p=0.0009$) はVsと正の相関を認めた。アルブミン (図2a下段右, $r=-0.3845$, $p=0.0109$), 血小板 (図2b下段左, $r=-0.4066$, $p=0.0068$), プロトロンビン活性 (図2b下段中央, $r=-0.3995$, $p=0.0088$) はVsと負の相関を認めた。年齢, ALP, GGT, 総ビリルビン, 総コレステロール, 白血球, ヘモグロビンとVsの間には有意な相関を認めなかった。

Vsを目的変数とし, ALT, アルブミン, 血小板, プロトロンビン活性, FIB-4 indexを説明変数とした重回帰分析の結果を表2に示す。43例全例の検討ではALTのみがVsに寄与する独立した因子として抽出された。表3にALT値30 U/L未満の28例, 表4にALT値30 U/L以上の15例の同様の重回帰分析結果を示す。ALT

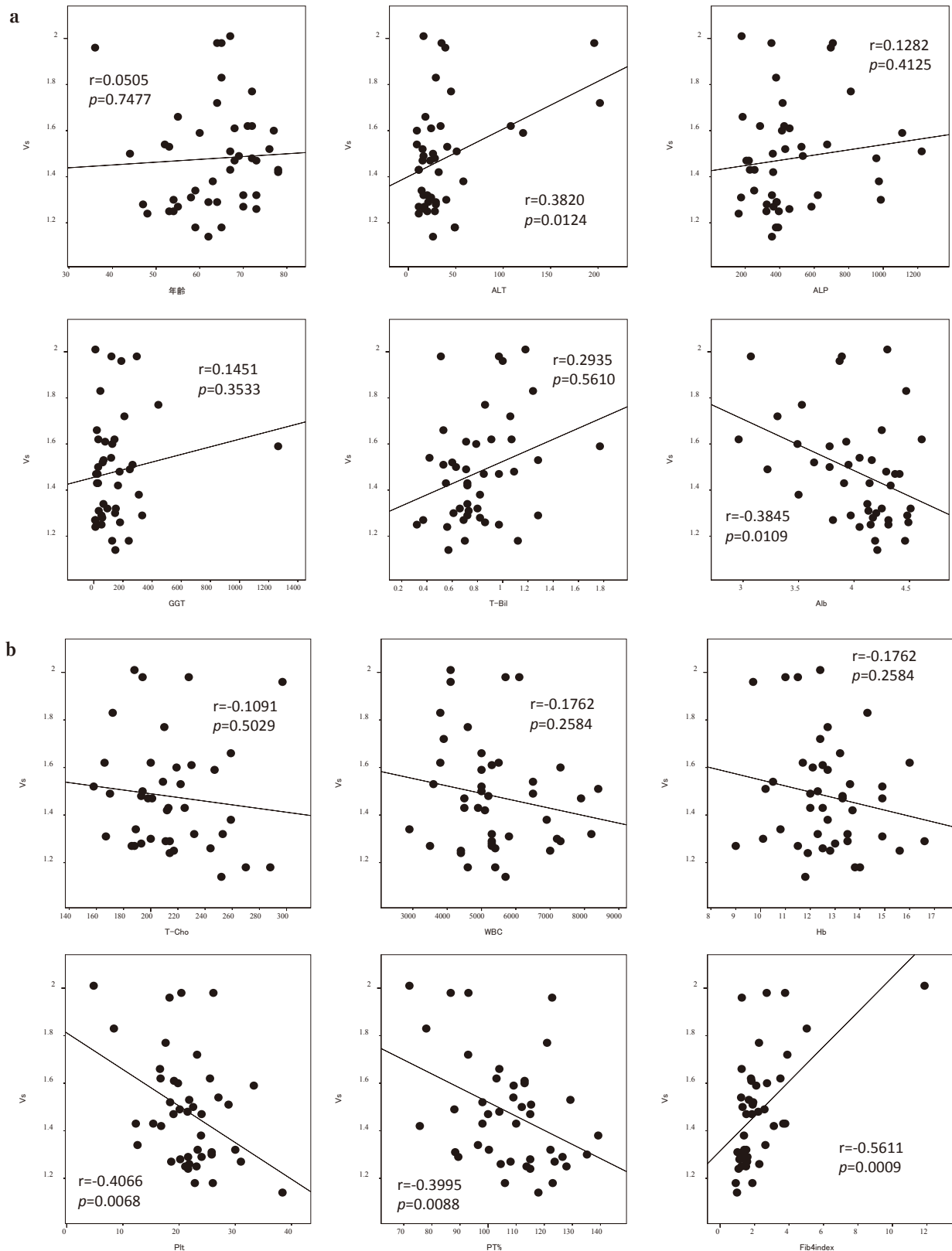


図2 原発性胆汁性胆管炎患者 (PBC) の Vs と臨床パラメーターとの相関

ALT (図2a上段中央, $r=0.3820$, $p=0.0124$) と Fib4index (図2b下段右, $r=0.5611$, $p=0.0009$) は Vs と正の相関を認めた。アルブミン (図2a下段右, $r=-0.3845$, $p=0.0109$), 血小板 (図2b下段左, $r=-0.4066$, $p=0.0068$), プロトロンビン活性 (図2b下段中央, $r=-0.3995$, $p=0.0088$) は Vs と負の相関を認めた。年齢, ALP, GGT, 総ビリルビン, 総コレステロール, 白血球, ヘモグロビンと Vs の間には有意な相関を認めなかった。

表2 Vsを目的変数とした重回帰分析

	β	SE (β)	std β	t-value	p-value
ALT	0.0017	0.0008	0.3124	2.1210	0.0408
Alb	-0.1516	0.0834	-0.2394	-1.8185	0.0773
Plt	-0.0106	0.0064	-0.2800	-1.6648	0.1046
PT%	-0.0014	0.0021	-0.0949	-0.6565	0.5157
FIB-4 index	0.0370	0.0218	0.2831	1.6957	0.0986

表3 Vsを目的変数とした重回帰分析 (ALT30 U/L未満, n=28)

	β	SE (β)	std β	t-value	p-value
ALT	0.0018	0.0407	0.0603	0.4351	0.6677
Alb	-0.0864	0.0858	-0.1388	-1.0069	0.2349
Plt	-0.0074	0.0562	-0.2545	-1.3117	0.2031
PT%	-0.0023	0.0243	-0.1626	-0.9318	0.3615
FIB-4 index	0.0435	0.0179	0.4727	2.4277	0.0238

表4 Vsを目的変数とした重回帰分析 (ALT30 U/L以上, n=15)

	β	SE (β)	std β	t-value	p-value
ALT	0.0010	0.0023	0.2036	0.4241	0.6827
Alb	0.4694	0.2623	-0.7583	-1.7896	0.1113
Plt	-0.0201	0.0207	-0.3287	-0.9682	0.3613
PT%	-0.0090	0.0703	-0.6175	-1.2779	0.2371
FIB-4 index	-0.1681	0.2026	-0.5610	-0.8298	0.4307

値30 U/L未満の群ではFIB-4 indexのみがVsに寄与する因子であった。ALT値30 U/L以上の群ではいずれのパラメーターも独立寄与因子にならなかった。

症例提示

60歳，女性，他院で高血圧と脂質異常症で加療中の血液検査で肝障害を認めたため精査加療目的で当院を紹介受診となった。飲酒なし。高血圧と脂質異常症の内服は3年以上変更なし。肝障害を指摘される前に新たに開始した薬剤や健康食品はない。家族歴に肝疾患はない。初診時の理学的所見に特記事項なし。初診時の血液検査は以下のとおり。AST 128 U/L, ALT 121 U/L, ALP 1110 U/L, GGT 1265 U/L, T-Bil 1.7 mg/dL, Alb 3.8 g/dL, WBC $5000 \times 10^9/L$, Hb 12.7 g/dL, Plt $33.3 \times 10^4/\mu L$, PT% 109.1%, HBs Ag (-), HBs Ab (-), HBc Ab (-), HCV Ab (-), 抗ミトコンドリアM2抗体 (+), IgM 688 mg/dL。腹部超音波検査では慢性肝障害に合致する所見であり，肝に腫瘍性病変なし。胆道・脾に特記事項無し。脾腫なし。Vsの中央値は1.59 (m/s)であった。肝生検では門脈域に高度の細胞浸潤，胆管上皮にflorid duct lesionを認めPBCと診断した。線維化は軽度であり，Nakanuma分類のStage 1 (no

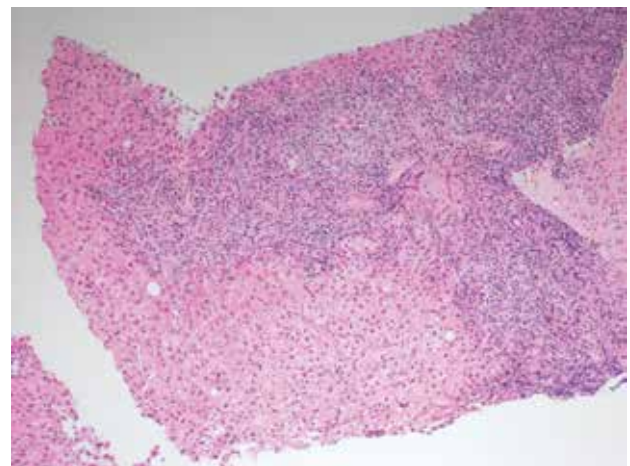


図3 肝生検標本

門脈域にリンパ球，形質細胞，組織給などの炎症細胞が高度にみられ，胆管上皮にflorid duct lesionを認めた。炎症は限界板を超えて肝実質へと浸潤していたが線維化は門脈域に限局しており，Nakanuma分類のStage 1 (no progression)に相当する。

progression)と判断した(図3)。ウルソデオキシコール酸(UDCA)600 mg/日の投与を開始し，11カ月後の血液検査では，AST 23 U/L, ALT 26 U/L, ALP 316 U/L,

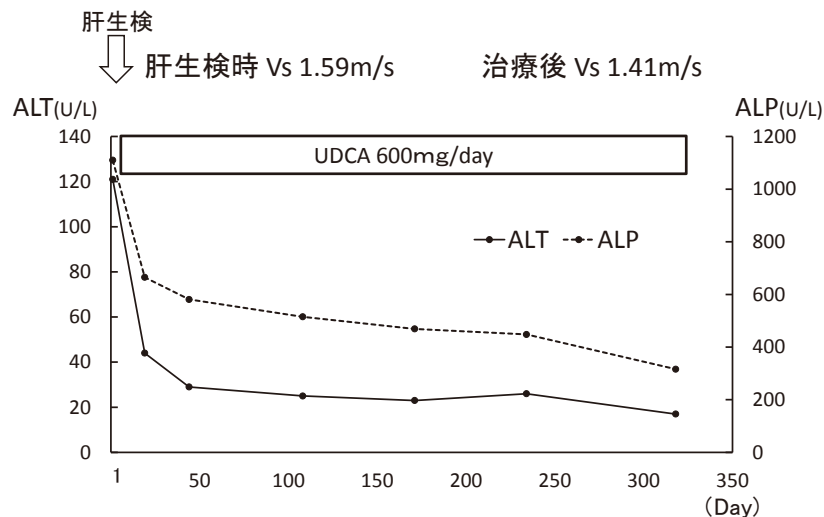


図4 臨床経過

肝生検時のVsは1.59 m/s, ALTは121 U/L, ALPは1110 U/Lであった。ウルソデオキシコール酸600 mg/日の開始後、速やかにALTは基準値へと改善し、ALPも緩やかに改善した。治療開始から11カ月のVsは1.41 m/sと低下していた。

T-Bil 1.3 mg/dL, Alb 3.8 g/dL, IgM 332.1 mg/dLと改善を認めた。同日に測定したVsは1.41 (m/s)と低下していた(図4)。

考 察

PBCは本邦の難病指定疾患のひとつで、中年女性に好発する。2018年の統計では約37000人が罹患している。病理学的には肝内の細胆管の破壊を主とするもので、持続する胆汁うっ滞により肝の線維化をきたし、最終的には肝硬変に至る。PBCはその進行とともに高率に門脈圧亢進症を呈するため、ウイルス性肝疾患やNASHに比較して食道静脈瘤破裂や腹水貯留の危険度が高い。したがって、PBCの組織学的な進行度、すなわち肝の線維化の程度を知ることは本疾患の予後推測に有用である。

本研究において、VsはControl群に比してaPBC群が、aPBC群に比してsPBC群が統計学的有意差をもって高値を呈した。この結果は、Vsを測定することによって、簡便にPBCの進行度を予測しうることを意味する。

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^{9,10}。また、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班のPBC診療ガイドライン(2017年)における診断基準でも肝生検は必須ではないため、実臨床ではPBCに対

しては積極的には行われていない。本文には示していないが、本研究における43例中肝生検が施行されたのは4例のみであった。したがって、今回の検討でVsがPBCの組織学的な線維化を正確に反映したか否かについて言及することはできない。しかし、FIB-4 indexはPBCにおいても線維化の指標となることが報告されており¹¹、このFIB-4 indexとVsが正の相関を呈したことから、VsはPBCの線維化の指標となり得ると思われる。Yanらは192例のPBC患者において組織学的診断とSWEの測定結果を詳細に検討し、線維化診断に有用と報告しており¹²、我々の結果と矛盾しない。

また、Vsはアルブミン、血小板、プロトロンビン活性とは負の相関を呈した。これら3つの因子は肝疾患の進展とともに低下するので、この結果からもVsはPBCの進行度を反映していると考えられる。SWEとは異なる測定法ではあるが、肝エラストグラフィーのひとつであるTransient Elastography (TE)を用いた検討で、Corpechotらは150例のPBC患者に対して5年間にわたりTEを測定し、その予後予測にきわめて有用であると報告している¹³。我々の検討は少数の患者で、その多くは1回のみでのVs測定であるが、今後は長期間にわたるVsによる経過観察も試みたいと考えている。

一方で、VsはALTとも正の相関を呈し、重回帰分析ではVsに寄与する単独因子としてALTが抽出された。この結果から、PBCのVsは線維化のみならず肝組織の炎症にも強く影響されるものと思われた。提示した症例においてもUDCA投与によってALTが改善した

後に V_s が低下していることが確認されている。C 型肝炎患者の V_s も肝の炎症に影響され、抗ウイルス療法による ALT 値の低下に伴って早期に低下することが報告されており^{14,15)}、今回の結果と矛盾しないと思われる。

また、表 3 に示したように ALT 30 未満の活動性肝炎を有さない PBC では V_s に寄与する独立因子として FIB-4 index のみが抽出された。以上より、活動性肝炎を有さない PBC では V_s は肝線維化を良好に反映するが、活動性肝炎を伴う PBC では炎症の影響を受けるため、 V_s の評価に注意をすべきと思われた。

我々は PBC においては胆汁うっ滞を示す ALP および GGT が V_s に影響を与えるものと予想したが、これらは V_s に寄与しないことが明らかとなった。急性肝炎などの急性の胆汁うっ滞では肝硬度が上昇することが報告されているが¹⁶⁾、PBC においては長期にわたり持続する胆汁うっ滞であり、この点が V_s に影響を与えにくい原因のひとつかと推測したが、今回の検討で結論は見いだせていない。

結 論

SWE による V_s の測定は簡便かつ安全に PBC の進行度を予測できる。ただし、PBC における V_s は肝の炎症にも影響されるので UDCA 投与などによって ALT が安定した状態での測定が望ましいと思われた。

引用文献

- 1) Abe T, Kuroda H, Fujiwara Y, et al : Accuracy of 2D shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Ultrasound* **46** : 319-327, 2018.
- 2) Hamada K, Saitoh S, Nishino N, et al : Shear wave elastography predicts hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients after sustained virological response. *PLoS One* **13** : e0195173, 2018.
- 3) Kasai Y, Moriyasu F, Saito K, et al : Value of shear wave elastography for predicting hepatocellular carcinoma and esophagogastric varices in patients with chronic liver disease. *J Med Ultrason (2001)* **42** : 349-355, 2015.
- 4) Suda T, Okawa O, Masaoka R, et al : Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy. *World J Hepatol* **9** : 64-68, 2017.
- 5) Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al : Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* **24** : 1002-1007, 2009.
- 6) Song ZZ : Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* **48** : 349-350 ; author reply 350, 2008.
- 7) Seo YS, Um SH, Suh SJ, et al : Changes in liver stiffness during the course of acute hepatitis A. *Korean J Hepatol* **14** : 465-473, 2008.
- 8) Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al : Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* **47** : 380-384, 2008.
- 9) Bedossa P, Dargere D, Paradis V : Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **38** : 1449-1457, 2003.
- 10) 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.
- 11) Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al : Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* **50** : 1127-1136, 2019.
- 12) Yan Y, Xing X, Lu Q, et al : Assessment of biopsy proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography in patients with primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis* **52** : 555-560, 2020.
- 13) Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al : Non-invasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **56** : 198-208, 2012.
- 14) Shirahashi R, Suda T, Okawa O, et al : Factors related to liver stiffness in patients with hepatitis C during direct-antiviral agent treatment. *Dokkyo J Med Sci* **46** : 55-62, 2019.
- 15) Okawa O, Suda T, Tokutomi N, et al : Shear wave velocity improves in hepatitis C patients treated with Direct-acting antiviral agents. *J Gastroenterology. Hepatology and Endoscopy* **3** : 1-5, 2018.
- 16) Kim SU, Han KH, Park JY, et al : Liver stiffness measurement using FibroScan is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int* **29** : 810-815, 2009.

Measurement of Liver Stiffness for Primary Biliary Cholangitis using Shear Wave Elastography

Kenji Uchiyama¹⁾, Ryosaku Shirahashi²⁾, Tosikuni Suda²⁾, Masaki Inagaki¹⁾,
Sayuki Kobayashi³⁾, Kosuke Haruki¹⁾, Masaya Tamano²⁾

¹⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Clinical laboratory*

²⁾ *Dokkyo Medical University Saitama Medical Center Gastroenterology*

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

Abstract

Purpose : We examined the clinical significance of liver stiffness in patients with primary biliary cholangitis (PBC).

Methods : We included a total of 43 patients with PBC whose shear wave propagation velocity (Vs) was measured using shear wave elastography (SWE). Vs was compared among asymptomatic PBC patients (aPBC), symptomatic PBC patients (sPBC), and healthy controls (control). The correlations between Vs and clinical parameters were examined.

Result : Vs was significantly higher in the aPBC group compared with the control, and in the sPBC group com-

pared with the aPBC group. Vs positively correlated with alanine aminotransferase and fibrosis-4 index, and negatively correlated with albumin, platelets, and prothrombin activity. In PBC patients without active hepatitis of less than ALT level 30, FIB-4 index was extracted as the independent factor which contributed to Vs.

Conclusion : Measurement of Vs using SWE can predict the degree of PBC progression.

Key Words : primary biliary cholangitis, shear wave elastography, liver stiffness