

タイトル	Comparison of strain elastography and shear wave elastography in diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease
別タイトル	非アルコール性脂肪肝疾患の線維化診断における、ストレインエラストグラフィとシェアウェーブエラストグラフィの比較
作成者（著者）	荻野, 悠
公開者	東邦大学
発行日	2023.10.27
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：大塚由一郎 / タイトル：Comparison of strain elastography and shear wave elastography in diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / 著者：Yu Ogino, Noritaka Wakui, Hidenari Nagai, Takahisa Matsuda / 掲載誌：Journal of Medical Ultrasonics / 巻号・発行年等：50(2): 187-195, 2023 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2983号
学位記番号	乙第2818号
学位授与年月日	2023.10.27
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD16182939

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

荻野 悠より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2818 号

学位申請者 : おぎ の ゆう
荻 野 悠

学位論文 : Comparison of strain elastography and shear wave elastography in diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease

(非アルコール性脂肪肝疾患の線維化診断における、ストレインエラストグラフィとシェアウェイブエラストグラフィの比較)

著 者 : Yu Ogino, Noritaka Wakui, Hidenari Nagai, Takahisa Matsuda

公表誌 : Journal of Medical Ultrasonics 50(2): 187-195, 2023

DOI: 10.1007/s10396-023-01293-z

論文内容の要旨 :

背景・目的:慢性肝疾患の診療において、肝硬変や肝癌リスクが高まることから、肝線維化を正しく診断することが重要である。肝線維化診断のゴールドスタンダードといわれる肝生検は侵襲的で繰り返し行うには不向きである。非侵襲的な肝線維化診断法の一つに超音波を用いた elastography がある。elastography には shear wave 法と strain 法があり shear wave 法が剪断波を発生させ、その伝搬速度を測定するのに対し、strain 法は組織の歪みの程度を測定する。近年、shear wave elastography (SWE) や strain elastography を用いた線維化診断法が報告されているが非アルコール性脂肪肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)においてエビデンスが少ない。さらに strain elastography の一つである S-Map を用いた NAFLD の線維化診断の報告は未だなされていない。今回の目的は NAFLD において S-Map の肝線維化診断能を明らかにすることである。

対象・方法:2015年から2019年まで東邦大学医療センター大森病院で肝生検を行った NAFLD 患者を対象とした。超音波装置は LOGIQ E9(GE Healthcare)を使用した。S-Map は、右肋間走査で心拍の検出する断面で肝右葉を描出し、肝表面から 5 cm に 4×2 cm の region of interest (ROI)を設定し、歪み画像を取得した。合計 6 回測定し平均値を S-Map 値とした。SWE は、右肋間走査で肝 S5 領域を描出し、肝表面から 1-2 cm に 3×1.5 cm の ROI を設定し、ROI 内の剪断弾性波の伝播速度を測定した。合計 6 回

測定し平均値を SWE 値とした。超音波検査と同日に行った血液検査および肝線維化計算式である APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index)、FIB-4 (Fibrosis-4) index を算出し、S-Map 値・SWE 値と相関関係を検討した。肝生検で得られた線維化ステージと、S-Map 値および SWE 値について多重比較を行い検討した。また S-Map 値・SWE 値の線維化診断能について ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用いて検討を行い、APRI、FIB-4 index と比較を行った。

結果：解析対象となったのは 107 例 (男 65、女 42、平均 51 歳) であった。線維化ステージ (F) 別の S-Map 値の平均値は F0 : 34.4 ± 10.9 、F1 : 32.9 ± 9.1 、F2 : 29.5 ± 5.6 、F3 : 26.7 ± 6.0 、F4 : 22.8 ± 4.19 であった。多重比較では、F0 と F3 ($p < 0.05$)、F1 と F3 ($p < 0.05$)、F0 と F4 ($p < 0.01$)、F1 と F4 ($p < 0.01$) で有意差を認めた。線維化ステージ (F) 別の SWE 値の平均値は F0 : 1.27 ± 0.25 、F1 : 1.39 ± 0.20 、F2 : 1.59 ± 0.20 、F3 : 1.64 ± 0.17 、F4 : 1.88 ± 0.19 であった。多重比較では、F0 と F1 ($p < 0.05$)、F2 と F4 ($p < 0.05$)、F3 と F4 ($p < 0.05$)、F0 と F2 ($p < 0.01$)、F0 と F3 ($p < 0.01$)、F0 と F4 ($p < 0.01$)、F1 と F3 ($p < 0.01$)、F1 と F4 ($p < 0.01$) で有意差を認めた。S-Map の F2、F3、F4 の線維化診断能 (area under the curve; AUC) は 0.75、0.80、0.85 であった。SWE の F2、F3、F4 の AUC は 0.88、0.87、0.92 であった。

考察：NAFLD の予後を規定するのは肝線維化といわれ、特に F3、F4 の線維化進行例は予後が悪くハイリスク NAFLD と呼ばれている。今回の検討で、F3 以上、F4 の診断能は、S-Map の AUC 0.80、0.85、SWE の AUC 0.87、0.92 であり、APRI や FIB-4 index と比べても SWE が最も診断能が高い結果であった。S-Map が SWE より診断能が低い理由として、肝の炎症や胆汁うっ滞が影響していた可能性がある。S-Map は Total Bilirubin (T-bil) と有意な相関係数を認めたが SWE は有意差を認めなかった。すなわち S-Map は T-bil で表される胆汁うっ滞の影響で診断能が低下した原因の一つと推測される。また S-Map・SWE とともに AST (Aspartate Aminotransferase) と有意な相関関係が認められたが、S-Map が相関係数 (r) が大きく S-Map が肝の炎症をより受けている可能性が示唆された。さらに二つの elastography の原理の大きな違いが診断能に差が出た原因の一つと考えられるが、今後の検討が必要である。

結論：本研究で NAFLD における S-Map の線維化診断能が明らかとなった。S-Map は NAFLD の線維化診断能において、SWE より劣ると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2818 号	氏 名	荻 野 悠
学位審査担当者	主 査	大 塚 由 一 郎
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	中 村 陽 一
	副 査	斉 田 芳 久

学位論文の審査結果の要旨 :

非アルコール性の脂肪肝、肝炎から肝硬変へ至る一連の疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、肥満人口の増加により 2030 年には本邦で約 2000 万人が罹患し、その中で線維化ステージが進んだ状態 (新犬山分類 F3-4) の症例は 100 万人を超えると予測されている。NAFLD の予後は肝線維化の進行に強く関連しているとされる。肝線維化の診断は肝生検によりなされるが、侵襲、サンプリングエラー、繰り返しの困難さ、入院の必要性などの課題があるため、それを正確かつ低侵襲に評価できる検査法が求められている。近年、超音波エラストグラフィが開発され肝線維化診断に応用されはじめた。その多くは剪断波による肝での伝搬速度を測る方法 (Shear wave elastography; 以下 SWE) が用いられており、心拍動による肝の相対的歪みを測る Strain 法 (以下 S-Map) を用いた NAFLD における線維化診断の報告は未だない。そこで本研究は、S-Map を用いたエラストグラフィの肝線維化診断能を明らかにすることを目的とした。2015 年から 2019 年まで東邦大学医療センター大森病院にて肝生検が行われた NAFLD 患者 107 例を対象とした。腹部超音波検査の際に、右肋間から肝に対して S-Map と SWE によるエラストグラフィを行い、計 6 回の測定での平均値をそれぞれ S-Map 値 (%) あるいは SWE 値 (m/sec) とした。超音波検査と同日に行った血液検査から APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index)、FIB-4 (Fibrosis-4) index を算出し、S-Map 値・SWE 値との関連を検討した。また肝生検で得られた線維化ステージから S-Map・SWE の線維化診断能について ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用い検討した。結果は、107 例の肝生検による線維化ステージは、F0: 27 例、F1: 42 例、F2: 11 例、F3: 14 例、F4: 13 例であった。血液検査では、S-Map は Albumin (以下 Alb)、Plate let (以下 Plt)、Prothrombin Activity (以下 PT 活性) との間に正の相関、Aspartate Aminotransferase (以下 AST)、T-bil (Total Bilirubin)、APRI、Fib-4 との間に負の相関を認めた。一方、SWE は AST、HbA1c (Hemoglobin Alc)、APRI、Fib-4 との間に正の相関、Alb、Plt、PT 活性、TG (Triglyceride)、LDL-Chol (Low density lipoprotein cholesterol) との間に負の相関を認めた。S-Map 値は線維化ステージが進むにつれて低下したが、SWE 値は上昇した。F3 以上の進行線維化および F4 肝硬変での診断能は、S-Map、SWE、APRI/FIB-4 の中で SWE が最も高く S-map は APRI よりも優れており、NAFLD の肝線維化の診断法としての有用性が示唆されたが、SWE との比較では劣っていたと結論された。

2023 年 8 月 22 日に開催された学位審査会において、研究要旨を説明後、内容について活発な質疑応答がなされた。NAFLD 診療における肝線維化診断としての超音波エラストグラフィ、とくに S-map や SWE のメカニズムと利点や限界、肝血流や体内水分分布との関連の有無、既存の血液生化学 Index との関連、将来的に肝生検の代替となる可能性、心血管系イベントや肝関連疾患を含む NAFLD の予後予測への S-map の将来性、さらには S-map と SWE の組み合わせ診断への研究展開など、様々な質問が主査および副査より申請者になされた。それら全ての質問に対し、申請者は自らの臨床経験を踏まえて適切に返答した。本論文は、NAFLD に対する S-map の肝線維化診断能は SWE に劣っていたと結論付けたものの、肝線維化の診断において有用である可能性を初めて明らかにした臨床上に意義の高いものであり、学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。