肝臓　59巻8号　384-392（2018）

＜特　集＞

『肝線維化・脂肪化診断の進歩と将来展望』
超音波による肝線維化・脂肪化診断の現状と展望

飯島　尋子*　西村　貴士

索引用語：　肝線維化　肝脂肪化　超音波　エラストグラフィ

はじめに

超音波診断は簡便かつ低侵襲検査法であり，あらゆる領域で汎用されている．肝線維化・脂肪化診断も古くから行われているが客観性の点で問題があるとされ定量性の高い磁気共鳴（magnetic resonance，MR）検査が有力視される．一方で，超音波は汎用性・安全性の高さや半定量性があるメリットを考慮すると基本原理や組織診断能などを把握し臨床応用する意義は極めて大きい．近年機器の進歩により肝線維化を反映する肝硬度の定量化や脂肪化定量が可能となった．本稿では，各種超音波法による肝の線維化や脂肪化診断について概説する．

肝線維化診断

Bモード診断，ドプラ法，超音波造影剤による肝線維化診断

肝線維化のBモード超音波診断は，肝臓内のスペックルパターンの相違により診断される．スペックルパターンは，送信超音波波長より十分小さい複数の散乱体が密に存在する場合に，個々の散乱波のキャリア周波数の干渉波により発生する．このスペックルの形状は，超音波送信周波数やビーム形状により変化をするが，生体組織の構造や線維化を含む組織性状でも変化する．

Bモードをスッペクルパターンや画像上の結節様に描出される所見で分類した報告もあるが定量化には至っていない[1]．さらにBモードのRF（radio-frequency signal）を用いて振幅のヒストグラム解析法で組織学的なグレードで線維化が進行するとヒストグラムのピーク値が上昇すると報告されているが，初期の慢性肝炎の分類は不可能とされる[2]．一方，門脈圧亢進症に至る程度の肝硬変では肝臓のサイズ，肝辺縁の鈍化，肝実質の粗造さ，肝表面の結節性変化，門脈（PV）速度，および脾臓の大きさを含む様々な因子が，超音波による評価の有用なパラメーターとされている[3)4]．しかしその方法は主観的および検査者依存的でありC型慢性肝炎の肝線維化診断における超音波の感度と特異度はStage2以上の組織学的線維化で，感度13.6%，特異度66.3%，PPV9.4%，NPV 75.0%，Stage3以上でも感度27.4%，特異度62.5%，PPV 71.9%，NPV 19.7%で組織診断と超音波の間に相関はなかった（r=－0.167，P=0.083）と報告されている[5]．ドプラ法は，肝線維化の程度を血行力学的変化により評価することが知られている[6]．ドプラ法の指標には，門脈流速，門脈血流量，平均または最大門脈速度，門脈うっ血係数，有効な肝臓灌流，および肝臓および脾臓における動脈の抵抗指数などが有用である[7)~13]．さらに肝線維化が進行すると肝動脈，門脈，および肝静脈（HV）の波形の変化を来たす．正常の肝静脈波形は三相波であるが，肝線維化は進行すると二相波さらには単相波となることが知られている[11)14)~16]．

経静脈性超音波造影剤による肝線維化診断も低侵襲的方法として有用である．各種の経静脈性超音波造影剤（Levovist，SonoVue）の肝静脈到達時間は肝線維化の進展と共に短縮する[17)~21]．さらにChild-Pughスコア（P＜0.001）および食道静脈瘤（P=0.018）の程度が悪化するほど肝静脈到達時間が短縮する[21]．さらの肝実質のtime intensity curveは門脈圧亢進症の程度により低下する[21)22]．しかし，本法は，わが国では超音波造影剤の保険適用が肝疾患においては肝腫瘍に限定されて，さらに造影剤の種類や注入の条件，検者の熟練などの制限もある．しかしながら副作用がほぼ無いことなどを考慮すると今後，肝機能検査の一つとして広く使用さ

兵庫医科大学超音波センター，内科肝胆膵科
*Corresponding author: hiroko-i@hyo-med.ac.jp

励起法＼測定物理量	Strain imaging	Shear wave imaging
用手的加圧 (Manual compression)	Strain elastography	
	RTE (Hitachi) Elastography; GE,Philips, Toshiba,et al.	
音響放射力 (ARFI)	ARFI imaging	Point shear wave elastography
	VTI (Siemens)	VTQ (S2000,3000) ElastPQ (iU22,Affinity,EPIQ) SWM（ARIETTA S70, ARIETTA 850)
		2D Shear wave elastography
		SWE (Aixplorer) SWE (Aplio300,400,500,i700,i800,i900) SWE (LOGIQE9,S8) ElastQ (EPIQ)
機械的振動 (Mechanical impulse)		Transient elastography
		FibroScan (Echosens)

Fig. 1　エラストグラフィの分類（日本超音波医学会　超音波エラストグラフィ診療ガイドラインより改変）

れることが望ましい．

エラストグラフィ

エラストグラフィは，臨床的な肝線維化を測定する方法として 1992 年 Transient elastography（TE，FibroScan，Echosens，Paris，France）が最初に開発された[23]．慢性肝疾患における肝硬度の上昇の原因は肝線維化および炎症の程度によるとされるが，主には線維化の進展による[23)24]．エラストグラフィ（Fig. 1）には shear wave 法と strain 法がありそれぞれ利点と欠点がある[25]．shear wave 法の一つである TE は，50 Hz の剪断波を伝搬させる．振動の伝搬を超音波で追跡し，その速度を計算することで肝の弾性値を算出する．剪断波伝搬速度を Vs［m/s］，密度（生体内では 1 と近似できる）を ρ 近似できるとして，弾性値 E［kPa］は，$E=3\rho Vs^2$ の式によって計算される．10 回測定した中央値を測定値とする．画面にはエラストグラムが表示され，成功率＜60%，IQR/med（四分位点/中央値）＞30% の場合は測定値として信頼性が無い．B モード画像が参照できず，肥満や腹水などの測定制限もある[26)27]．高度肥満例では，XL プローブの開発により BMI30 kg/m^2 以上の肥満例や皮膚から肝臓までの距離（SCD：Skin to Capsula Distance）が 25 mm 以上の場合は XL プローブでの測定が推奨されている[28]．従来の M プローブより測定値が低い可能性があるが，十分に対応できると報告される[29)～31]．

一方，音響放射力（acoustic radiation force impulse；以下 ARFI）を励起法とした shear wave elastography（SWE）は，TE で使用される機械的加振の替わりに，ARFI を使用している．関心領域（ROI）の横波の伝搬を探索超音波パルスを繰り返すことにより速度計測をする[32)～35]．さらに，近年は 2D shear wave elastography（2DSWE）が開発され，カラーマッピング表示ができるようになった[36)～38] 2DSWE は複数の ARFI を使用し ROI 内の領域で粘弾性を評価できるとされる．これら SWE，2DSWE は，肥満，厚い皮下脂肪および腹水による測定の失敗など，TE の限界をある程度克服することが期待されている．さらにエラストグラフィの背景に B モード画像を表示することができるため信頼性が高い．最近では報告が増えているがさらに多くの症例の蓄積が必要とされる[28]．

TE に関する多くの報告は，抗ウイルス治療の適応と肝細胞癌（HCC）のサーベイランスのために，肝線維症や肝硬変の診断にフォーカスされている．診断については，対象とする疾患によって多少の違いはあるが，おおよそ 7 kPa 以上を有意な線維化あり，12.5-15 kPa 以上が肝硬変と報告されている[39)40]．疾患別では，慢性

C型肝炎（CHC）では，線維化（F≧2）ではカットオフ値6.2-8.7 kPaのAUROCは0.77-0.90，肝硬変のカットオフ値は9.6-14.8 kPaでAUROCは0.90-0.97[41)~45)]．慢性B型肝炎（CHB）では線維化（F≧2）ではカットオフ値6.3-7.9 kPaのAUROCは0.81-0.95，肝硬変のカットオフ値は9-13.8 kPaでAUROCは0.80-0.98とされCHCより若干低い値を示している[46)~48)]．Meta-analysisの結果では，肝硬変を検出する場合の感度は，0.87（95%信頼区間：0.84 - 0.90），特異度は0.91（95%信頼区間0.89 - 0.92）と推定され，F2-4の有意な線維化を検出出来る感度は，0.91（95%信頼区間0.81 - 0.96），特異度は0.85（0.81 - 0.87）と推定されている[49)]．測定値の上限は75 kPaであるが，肝生検であれば肝硬変は通常F4という一つのカテゴリーに分類されるところ，15 kPa以上であっても肝硬度（弾性率）と肝発癌リスクの間に正の相関が見られるとの複数の報告がある[39)40)]．一方，急性肝炎，黄疸，うっ血肝など線維化以外の要因で肝硬度が上昇している場合もあり注意が必要である[50)~55)]．Shear wave elastographyには複数の機器が使用可能である．多くの測定感度はTEとほぼ同等とする報告が多い[56)~59)]．Virtual touch quantification（VTQ Siemens），106例の患者（healthy control 20，HBV 17，HCV 64）の線維化診断能はF2≦，F3≦，F4のカットオフ値はそれぞれ1.37，1.45，1.75 m/sであり，AUROC 0.82，0.91，0.91と良好な診断能である[57)]．同様にVTQによる線維化ステージ別の感度，特異度はF2≦で0.74，0.83，F4は0.87，0.87であり，VTQ，TEの診断オッズ比に有意差はなく，同等の診断能とされる[59)]．2DSWEの一つであるElast PQ（Philips）では，ウイルス性肝炎を対象にFibroScanによる肝硬度診断をreference standardとしたときの肝硬度診断能はAUROCでF2以上0.94，F3以上0.97，F4 0.97と良好な診断能であった[60)]．SSI（Super Sonic Imagine）とFibroScan，VTQによる比較検討では，F1≦，F2≦，F3≦，F4の肝硬度診断能はそれぞれSSI；0.89，0.88，0.93，0.93　FibroScan；0.86，0.84，0.87，0.90　VTQ；0.84，0.81，0.89，0.90とSSIはFibroScan，VTQと同等の診断能であり，SSIのカットオフ値はF1≦，F2≦，F3≦，F4それぞれ7.8 kPa，8 kPa，8.9 kPa，10.7 kPaであった[61)]．

発癌リスク予測に関しては，前述の通り肝硬度の高い症例での発癌リスクが高い．866人の慢性C型肝炎患者を対象とした前向きコホート研究ではFibroScanによる肝硬度Liver stiffness measurement（LSM）10 kPa以下に対するハザード比はLSM 10.1-15 kPaで16.7（95%信頼区間3.71-75.2），LSM 15.1-20 kPaで20.9（95%信頼区間4.43-98.8），LSM 20.1-25 kPaで25.6（95%信頼区間，5.21-126.1），LSM＞25 kPaでは45.5（95%信頼区間，9.75-212.3）であった[39)]．B型慢性肝炎に対してもLSMを含めた4因子（LSM，年齢，血清アルブミン，HBV-DNA）から肝発癌予測が可能であることが報告されている[40)62)]．慢性肝障害の発癌リスクの検討では，VTQ≦1.33に対するハザード比はVTQ＞1.33で5.65で，多変量解析で肝発癌リスク因子（年齢，性別，AFP，空腹時血糖，VTQ）からVFMAP scoreを提唱し，low scoreに対するハザード比はintermediate score 17.37，high score 66.82であり，VTQ高値は肝発癌リスク因子となる[63)]．

最近，門脈圧亢進症や食道静脈瘤の存在や高リスク食道静脈瘤の予測精度にTEやVTQによる肝硬度検査が有用であるとの報告が散見される[64)~66)]．TE，血小板，脾臓サイズの組み合わせが門脈圧亢進症および食道静脈瘤の存在診断に有用と報告された[64)]．また，高リスク食道静脈瘤の診断に脾硬度が肝硬度より診断能が高くAUROCは，0.955であったことを報告している[67)]．B型肝炎患者でTE，脾臓径，血小板値を用いた予測モデルが高リスク食道静脈瘤予測に優れた診断能（AUROC =0.953；negative predictive value 94.7%，positive predictive value 93.3%）を示すと報告している[68)]．さらに食道静脈瘤，Child-Pugh分類，腹水の既往，肝発癌，静脈瘤出血の既往の有無とTEに関連があるとの報告もあり，これらSWEによる肝硬度は，門脈圧亢進症に伴う合併症の評価，予測についても有用であるといえる[69)]．

特発性門脈圧亢進症（IPH）は他の肝硬変，慢性肝炎との鑑別が困難で生検が必須であるが，VTQによる肝硬度は肝硬変よりIPHが低値であり，脾硬度はIPHが高値であった．また脾硬度/肝硬度の比は肝硬変あるいは慢性肝炎の比と比較するとcut off値を1.71としたとき，感度0.941，特異度0.800，正診率0.839，AUROC 0.933と良好な診断能を呈しており，IPHの診断にも有用である[70)]．

もう一つのエラストグラフィであるstrain法は，Real-time strain elastography（RTE Hitachi,Japan）が，2003年にわが国で初めて実用化した．心拍動による肝臓の歪みを捉え，肝線維化を評価する．254人のウイルス性慢性肝炎患者を対象にLiver Fibrosis Index（LFI）を提唱し，肝線維化ステージの予測が可能でありshear wave法と比較し炎症やうっ血，黄疸などの影響を受けにくい点が利点である[71)72)]．一方TE，RTE，aspartate-

to-platelet ratio index（APRI）を用いたC型肝炎の診断能の比較では，F2以上の診断能はそれぞれ，AUROC 0.88，0.74，0.86，F4の診断能は0.97，0.80，0.84でありRTEによる肝線維化のポテンシャルがまだ低いとも報告されている[72)73)]．今後さらに症例の検討が必要である．

肝脂肪化診断

超音波による脂肪肝診断の有用性は広く知られている．しかし定量性に欠くことが客観性の点から問題視されている．非アルコール性脂肪肝疾患（Nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）の患者数は増加し脂肪肝診断は注目されている．わが国の健診受診者におけるNAFLDの有病率は，男性約40%，女性約20%であり[74)]，その数は1,000万人以上とされている．NAFLDの約10～20%が非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）と推測され，肝硬変や肝癌の発生母地となるため適切な診断が必要である．NASHの診断には組織生検が必須であるが，多くのNAFLD患者に侵襲性の高い肝生検を行うことは日常診療において困難で画像診断が果たす役割は大きい．特に超音波検査は簡便かつ非侵襲的で，最近では超音波の脂肪減衰法を応用して脂肪化の定量評価が行えるようになった．一方近年，Anguloらは，肝生検を施行したNAFLD患者の病理学的所見と予後を比較した結果，肝線維化の程度のみが予後と関連したと報告した[75)]．またわが国のデータでもNAFLDの予後は肝脂肪化の程度より肝線維化の程度が大きく関係していることが報告されている[76)]．つまりNAFLDの予後は脂肪肝のみならず肝線維化診断が極めて重要であると言える．

B-modeによる脂肪化の評価

超音波Bモードでは肝実質高輝度，肝腎コントラスト陽性，脈管不明瞭化，深部減衰が肝の脂肪化を反映する所見である．脂肪肝を小葉の30%の脂肪浸潤とすれば肝腎コントラストと脈管不明瞭化の2つの基準で脂肪肝と診断できると報告された[77)]．また，肝細胞の30%以上に脂肪変性を認めると感度85%，特異度94%で診断が可能であるとの報告がある[78)]が主観的な評価方法であるうえ脂肪化が30%以下の脂肪肝症例では感度が低く，微小脂肪滴の脂肪肝の診断は全感度が43%，特異度が73%と不良である[79)]．またHamaguchiらは肝実質輝度，肝腎コントラスト，深部減衰，脈管不明瞭化の項目からなる，NAFLD診断における超音波の脂肪肝スコアリングシステム（0-6点）を提唱し，診断能（AUROC）は0.980，感度91.7%，特異度100%であったと報告しており[80)]，B-modeによる脂肪肝の評価は日常診療において重要な位置を占める．

肝脂肪化の定量評価方法

肝線維化専用の診断装置として広く普及しているFibroscanに搭載されたControlled Attenuation Parameter（CAP）は深部減衰を数値化することにより，客観的に肝脂肪化の程度を定量評価することが可能となった[81)]．腹水例で計測不能であること，高度の肥満，体格により深触子をM，XLに変更する必要があることはTEと同様である．CAP値のカットオフ値を232.5bd/mとすると組織学的に重度の脂肪肝の診断能（AUROC）は0.878（95% confidence interval，0.818-0.939）と報告されている[82)]．5323名の測定で測定不良の症例は7.7%と報告され，その有用性は高い．またCAP値と関連する因子の多変量解析では，BMIが25-30 kg/m^2，BMIが30 kg/m^2，メタボリックシンドローム，アルコールを週14杯以上飲酒，TE値が6 kPa以上が有意に関連した．肝生検による組織と比較できた440名の患者で脂肪化S1＞10%，脂肪化S2＞33%，および脂肪化S3＞66%の診断能AUROCは0.79, 0.84, 0.84であった[83)]．また，115名の肝生検組織との比較ではカットオフ値をS1 237.7，S2 259.4，S3 292.3とした時AUROCは0.91，0.95，0.89と良好な診断能を示した[81)]．近年，超音波Bモードを参照しながら肝脂肪化を定量評価できるAttenuation imaging（ATI：Aplio i800，キヤノンメディカルシステムズ）が開発された．ATIは，超音波伝搬の特性およびプローブ固有の送信音場特性を排除する手法を用いて，観察されたエコー信号からフォーカス依存によるビームプロファイルやゲイン補正によるプロファイルなどを除去し生体組織の性質のみに起因した減衰率を算出．得られた減衰係数を断層像にカラーマッピングして表示する．Bモードを参照することで血管や構造物はマップと計測領域から除外し，必要な部分のみを計測することができる．CAPとATIを同時に測定した慢性肝障害患者116例の検討ではCAPとATIの機種間に有意な正の相関が認められた（Pearsonの相関係数：r）（r=0.699, 95%CI：0.592－0.782, P＜0.001）[84)]．

造影超音波によるNASH評価

NASHのKupffer細胞の貪食能低下に着目し経静脈性超音波造影剤Levovistを使用するとNAFLDからNASHを拾い上げることができる．わが国では，超音波造影剤がKupffer細胞に貪食されるSonazoidのみが使用可能であることや超音波造影剤の保険適用が肝腫

瘍のみであることなど汎用性には問題があるが，NAFLDからNASHの拾い上げの方法としては有用であると考える[85]．

文　献

1）木村隆生，江原正明，大藤政雄，他．肝実質所見に基づく肝硬変の超音波分類とその臨床的有用性．日消誌　1989；86：1473―1485

2）Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, et al. B-Mode Ultrasound With Algorithm Based on Statistical Analysis of Signals: Evaluation of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 1037―1043

3）Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection–analysis of 300 cases. Radiology 2003; 227: 89―94

4）Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113: 1609―1616

5）Chen CH, Lin ST, Yang CC. The accuracy of sonography in predicting steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2008; 53: 1699―1706

6）Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. "Congestion Index" of the Portal Vein. AJR Am J Roentgenol 1986; 146: 735―739

7）Aubé C, Oberti F, Korali N, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol 1999; 30: 472―478

8）Baik SK. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review. Liver Int 2010; 30: 1403―1413

9）Bolognesi M, Sacerdoti D, Mescoli C, et al. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral end-stage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 256―262

10）Iliopoulos P, Vlychou M, Margaritis V, et al. Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 279―286

11）Haktanir A, Cihan BS, Celenk C, et al. Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. J Ultrasound Med 2005; 24: 311―321

12）Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1012―1017

13）Liu CH, Lin JW, Tsai FC, et al. Noninvasive tests for the prediction of significant hepatic fibrosis in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferases. Liver Int 2006; 26: 1087―1094

14）Arda K, Ofelli M, Calikoglu U, et al. Hepatic vein Doppler waveform changes in early stage (Child-Pugh A) chronic parenchymal liver disease. J Clin Ultrasound 1997; 25: 15―19

15）Baik SK, Kim JW, Kim HS, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. Radiology 2006; 240: 574―580

16）Kim MY, Baik SK, Park DH, et al. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. Liver Int 2007; 27: 1103―1110

17）Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. Lancet 1999; 353: 1579―1583

18）Blomley MJ, Lim AK, Harvey CJ, et al. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. Gut 2003; 52: 1188―1193

19）Lim AK, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. Gut 2005; 54: 128―133

20）Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, et al. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist. Radiology 2006; 240: 130―135

21）Kim MY, Suk KT, Baik SK, et al. Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis. Hepatology 2012; 56: 1053―1062

22）Kaneko T, Teshigawara O, Sugimoto H, et al. Signal

intensity of the liver parenchyma in microbubble contrast agent in the late liver phase reflects advanced fibrosis of the liver. Liver Int 2005; 25: 288—293

23) Talwalkar JA. Elastography for detecting hepatic fibrosis: options and considerations. Gastroenterology 2008; 135: 299—302

24) Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 1991; 13: 111—134

25) Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. J Med Ultrason 2013; 40: 325—357

26) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1705—1713

27) Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 411—412

28) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. J Hepatol 2015; 63: 237—264

29) Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. Hepatology 2012; 55: 199—208

30) Wong GL, Vergniol J, Lo P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. Ann Hepatol 2013; 12: 570—580

31) de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. J Hepatol 2012; 56: 833—839

32) Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol 1998; 24: 1419—1435

33) Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 227—235

34) Nightingale K, McAleavey S, Trahey G, et al. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1715—1723

35) Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology 2009; 252: 595—604

36) Song P, Macdonald M, Behler R, et al. Two-dimensional shear-wave elastography on conventional ultrasound scanners with time-aligned sequential tracking (TAST) and comb-push ultrasound shear elastography (CUSE). IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2015; 62: 290—302

37) Zheng J, Guo H, Zeng J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. Radiology 2015; 275: 290—300

38) Sporea I, Bota S, Gradinaru-Taşcău O, et al. Which are the cut-off values of 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) liver stiffness measurements predicting different stages of liver fibrosis, considering Transient Elastography (TE) as the reference method? Eur J Radiol 2014; 83: e118—e122

39) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology 2009; 49: 1954—1961

40) Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). Hepatology 2011; 53: 885—894

41) Nitta Y, Kawabe N, Hashimoto S, et al. Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2009; 39: 675—684

42) Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibro-

sis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343—350
43) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 48—54
44) Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. Gut 2008; 57: 1288—1293
45) Kim SU, Jang HW, Cheong JY, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 171—178
46) Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. Liver Int 2009; 29: 242—247
47) Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. Dig Dis Sci 2009; 54: 1758—1763
48) Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2009; 16: 36—44
49) Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1214—1220
50) Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008; 47: 380—384
51) Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, et al. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology 2008; 47: 592—595
52) Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology 2008; 48: 1718—1723
53) Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. Radiology 2010; 257: 872—878
54) Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. J Viral Hepat 2007; 14: 360—369
55) Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. J Hepatol 2010; 52: 206—210
56) Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of realtime shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. Hepatology 2012; 56: 2125—2133
57) Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology 2009; 252: 595—604
58) Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. J Gastroenterol 2011; 46: 1238—1248
59) Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Liver Int 2013; 33: 1138—1147
60) Mare R, Sporea I, Lupuşoru R, et al. The value of ElastPQ for the evaluation of liver stiffness in patients with B and C chronic hepatopathies. Ultrasonics 2017; 77: 144—151
61) Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. J Hepatol 2014; 61: 550—557
62) Wong GL, Chan HL, Wong CK, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2014; 60: 339—345
63) Aoki T, Iijima H, Tada T, et al. Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases. J Gastroenterol 2017; 52: 104—112
64) Takuma Y, Nouso K, Morimoto Y, et al. Portal Hy-

pertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. Radiology 2016; 279: 609—619

65) Pu K, Shi JH, Wang X, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) in detection of esophageal varices in patients with cirrhosis: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2017; 23: 345—356

66) Singh S, Eaton JE, Murad MH, et al. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 935—945

67) Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. J Hepatol 2012; 56: 696—703

68) Kim BK, Han KH, Park JY, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1382—1390

69) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan):a prospective study. Gut 2006; 55: 403—408

70) Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. J Gastroenterol 2013; 48: 1061—1068

71) Yada N, Kudo M, Morikawa H, et al. Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastgraphy in chronic viral hepatitis. Oncology 2013; 84: 13—20

72) Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, et al. Real-time tissue elastography versus fibroscan for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. Ultraschall Med 2009; 30: 478—484

73) Ferraioli G, Tinelli C, Malfitano A. Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. AJR Am J Roentgenol 2012; 199: 19—25

74) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol 2012; 47: 586—595

75) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2015; 149: 389—397

76) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Progression of liver fibrosis is associated with non-liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun 2017; 261: 899—910

77) Yajima Y, Ohta K, Narui T, et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. Tohoku J Exp Med 1983; 139: 43—50

78) Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology 2011; 54: 1082—1090

79) Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. J Hepatol 2009; 51: 1061—1067

80) Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2708—2715

81) Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound Med Biol 2010; 36: 1825—1835

82) Masaki K, Takaki S, Hyogo H, et al. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. Hepatol Res 2013; 43: 1182—1189

83) de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. J Hepatol 2014; 60: 1026—1031

84) 飯島尋子，西村貴士，多田俊史，他．超音波減衰法“Attenuation imaging”による新しい脂肪肝診断．肝臓　2018；59：65—67

85) Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles

in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 2007; 37: 722—730

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Ultrasound diagnosis of hepaticfibrosis and steatosis

Hiroko Iijima*, Takashi Nishimura

Key words: hepatic fibrosis　hepatic steatosis　ultrasound　elastography

Kanzo 2018; 59: 384—392

Ultrasound Imaging Center, Division of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

*Corresponding author: hiroko-i@hyo-med.ac.jp

© 2018 The Japan Society of Hepatology