

Non-Invasive Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Diseases

Teruo MATSUMOTO, Tetsuro SOHDA, Shinya NISIZAWA,
Daisuke MORIHARA, Takashi TANAKA, Shuichi UEDA,
Akira ANAN, Yasuaki TAKEYAMA, Makoto IRIE,
Kaoru IWATA, Satoshi SHAKADO and Shotaro SAKISAKA

Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : We recently evaluated the use of transient elastography(FibroScan)to measure liver stiffness. In this study, 93 patients with chronic liver diseases were examined by transient elastography, and we compared their liver stiffness to the results obtained using several other evaluation methods for liver fibrosis based on a simple blood test. Liver stiffness was significantly correlated with FIB-4, which is calculated by $\text{age} \times \text{AST} [\text{IU/l}] / (\text{platelet count} [10^9/\text{l}] \times \text{ALT} [\text{IU/l}]^{0.5})$. Thus, we speculated that FIB-4 is a useful non-invasive method for diagnosing liver fibrosis. However, in three cases, there was no association between the results of FIB-4 and liver stiffness which appeared to be due to thrombocytopenia. In these patients, the performance of transient elastography is therefore necessary to evaluate the extent of liver fibrosis.

Key words : Transient elastography(FibroScan), Liver stiffness, FIB-4, Chronic liver diseases

慢性肝疾患における肝線維化の非侵襲的評価 FibroScan の使用経験から

| | | |
|-------|-------|-------|
| 松本 照雄 | 早田 哲郎 | 西澤 新也 |
| 森原 大輔 | 田中 崇 | 上田 秀一 |
| 阿南 章 | 竹山 康章 | 入江 真 |
| 岩田 郁 | 釈迦堂 敏 | 向坂彰太郎 |

福岡大学医学部消化器内科

要旨：超音波を利用して肝弾性を測定する FibroScan を使用する機会を得たため、さまざまな肝疾患患者の肝弾性を測定し、血液学的パラメーターとの比較を行った。年齢 \times AST [IU/l] / (血小板数 $[10^9/\text{l}] \times$ ALT [IU/l]^{0.5}) で表す FIB-4 値が肝弾性とよく相関し、一般外来診療において有用と考えられたが、極端な血小板低下がある症例では過大評価する可能性があり、注意を要すると考えられた。

キーワード：FibroScan，肝弾性度，FIB-4，慢性肝疾患

はじめに

慢性肝疾患の診療において、肝線維化の評価は非常に重要である。しかし、従来から行われてきた肝生検は、腹腔内出血などのリスクを伴うこともあり¹⁾、外来では簡単に施行できない。そこで、血液検査だけで肝線維化を概算しようとの工夫がなされてきた。特に、通常の外來診療で繁用される簡易な血液検査だけで肝線維化予測ができれば非常に利用価値は高く、最近では血小板数や血清トランスアミナーゼだけ、あるいは、これに年齢を加えた簡易な肝線維化診断の有用性が報告されている²⁾⁵⁾。

一方、超音波を利用して肝弾性度を測定する FibroScan (Echosens, Paris) が開発された⁶⁾。これは非侵襲的であり、安全かつ簡単に施行できる。診断能については多くの報告があり、特に肝硬変の診断については非常に優れていると報告されている⁷⁾。我々は、今回この FibroScan を使用する機会を得たため、さまざまな肝疾患患者の肝弾性度を測定し、血液学的パラメーターとの比較を行った。

方 法

対 象

当科に入院あるいは外来を受診した慢性肝疾患患者で、FibroScan による肝弾性度測定に同意が得られた93例について解析を行った。平均年齢は61.3歳で、男性47例、女性46例。肝障害の原因別の内訳は、C型肝炎ウイルス (HCV) 56例、B型肝炎ウイルス (HBV) 11例、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 8例、自己免疫性肝炎 (AIH) 2例、脂肪肝6例、アルコール性肝障害3例、その他7例であった。肝癌を伴っているものは除外した。

血液検査をベースとした線維化パラメーター

肝線維化と関連するとの報告がある血小板数²⁾、ASTとALTの比 (AST/ALT³⁾、ASTと血小板の比 (aspartate aminotransferase platelet ratio index = APRI⁴⁾、FIB-4⁵⁾ を選択した。APRIは (AST/正常上限) / 血小板数 [10⁹/l] × 100で算出し、FIB-4値は、Vallet-Pichardらの報告に従い、年齢 × AST [IU/l] / (血小板数 [10⁹/l] × ALT [IU/l]⁵⁾ で求めた。

FibroScan による肝弾性度測定

測定は肝右葉にて行った。患者を左側臥位にし、右肋間にプローブを当て連続して測定し、10回の有効値が得られた時点で終了した。肝弾性度は kPa で表し、10回の中央値を用いた。

血液検査をベースとした線維化パラメーターと肝弾性度の相関

血液線維化パラメーターと肝弾性度の相関は回帰分析によって解析した。統計ソフトは JMP version 5.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

肝弾性度と FIB-4 値の乖離例の検討

回帰直線から、肝弾性度 (kPa) に相当する FIB-4 予測値を算出した。実測値との比 (予測 FIB-4 / 実測 FIB-4) が平均 ± 2 SD から逸脱する症例を乖離例として抽出し、その臨床的特徴について検討した。

結 果

肝弾性度

全93例における肝弾性度は2.5から67.8kPaで、中央値は8.8kPaであった。測定が困難な症例や値がばらつく症例はなかった。肝硬変診断のカットオフ値⁷⁾として報告がある12.5kPaを超える症例は、31例で、この内訳は、HCV陽性例が23例 (56例 = 41%)、HBV陽性例が2例 (11例 = 18%)、PBCが2例 (8例 = 25%)、脂肪肝1例 (6例 = 17%)、アルコール性肝障害1例 (3例 = 33%)、その他2例 (7例 = 29%) であった。

血液検査をベースとした線維化パラメーターと肝弾性度の相関

血小板数は肝弾性度が高値になるに従って低下する傾向を認めた (図1)。しかし、肝弾性度が12.5kPa以下の症例について検討すると、その逆相関性は非常に弱くなった。

AST/ALT比は肝弾性度が低いものから高いものまでほとんど変化がなく、AST/ALT比と肝弾性度との相関は非常に弱いことが示された (図2)。

APRIと肝弾性度との間には良好な相関を認めた。また、肝弾性度12.5kPaで2群に分けた場合も、両群とも比較的相関していた (図3)。

FIB-4と肝弾性度は最も強い相関を示した (図4)。肝弾性度12.5kPaで2群に分けた場合、特に12.5kPa以上の症例において、良好な相関を認めた。また、肝障害の原因別にみても、HCV陽性例、HBV陽性例ともに両者はよく相関した (図5)。今回検討した血液検査をベースとした線維化パラメーターの中では、FIB-4が肝弾性度と最も強い相関を示し、このFIB-4と肝弾性度の回帰直線は、 $[FIB-4 = 1.2797325 + 0.2140678 \text{ 肝弾性度 (kPa)}]$ で表された。

肝弾性度と FIB-4 値の乖離例の検討

上記の計算式から求めた FIB-4 予測値と実際の FIB

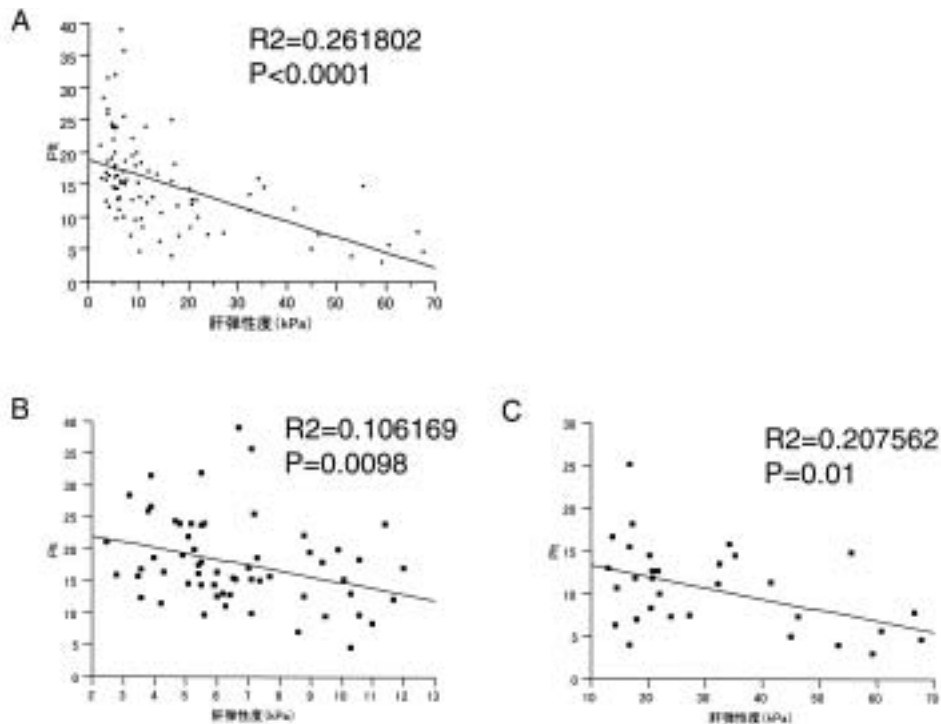


図1 血小板数 (Plt) と肝弾性度とは逆相関を認めた (A). 肝弾性度が 12.5kPa 以下の症例 (B) と以上の症例 (C) に分けると、特に 12.5kPa 以下の症例では逆相関性が弱くなった。

-4 との乖離例は 3 例あり、その患者背景を表 1 に示す。これらは全て肝弾性度に比較し FIB-4 値が非常に高値を示していた。平均年齢は 64.3 歳 (53-76 歳) で、全例が女性であった。3 例中 2 例は HCV 陽性者で、他の 1 例は原因不明の肝障害であった。HCV 陽性の 2 例は血小板低下が著明であった。他の 1 例は高齢女性で、AST 優位の強い肝障害があり、BMI が低かった。

考 察

肝線維化の評価は従来から病理学的な方法によって行われてきたが、最近では非侵襲的な方法が数多く検討され、その代表的である FibroScan が今や gold standard になりつつある。FibroScan は線維化の程度を直接観察するものではないが、肝生検におけるサンプリングエラーの問題や、病理診断の難しさがなく、線維化診断の正確さにおいてコンセンサスが得られている。しかし、我々は短期間ではあるが使用機会を得たものの、国内においてまだ広く普及しているとは言い難い。

一方、簡単な血液検査などを基に外来診療で簡単に肝線維化を概算できる方法が報告されているため、今回、これらと FibroScan による肝弾性度を比較した。今回検討した血小板数、AST/ALT、APRI、FIB-4 のうち、AST/ALT 比以外は肝弾性度と相関あるいは逆相関を認めた。その中でも、FIB-4 は肝弾性度と最もよ

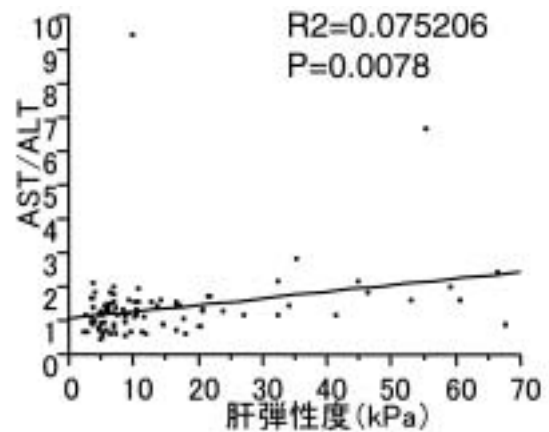


図2 AST/ALT 比と肝弾性度との相関は非常に弱かった。

く相関しており、肝線維化のよい指標となることが確認された。

血液検査をベースとした肝線維化の評価は、経過中のデータの変動が少なく、少しずつ線維化が進行するものに適しており、これに最も合致するのは HCV 関連肝疾患である。Vallet-Pichard らの報告⁵⁾ は HCV 関連肝疾患を対象にしており、本研究においても HCV 群における FIB-4 値は肝弾性度と非常に強い相関を示した。

しかし、3 例の乖離例のうち 2 例は HCV 群であった。この 2 症例は、他の肝機能検査に比較して、特に血小板数が低いのが特徴であるが、FIB-4 など血液検査

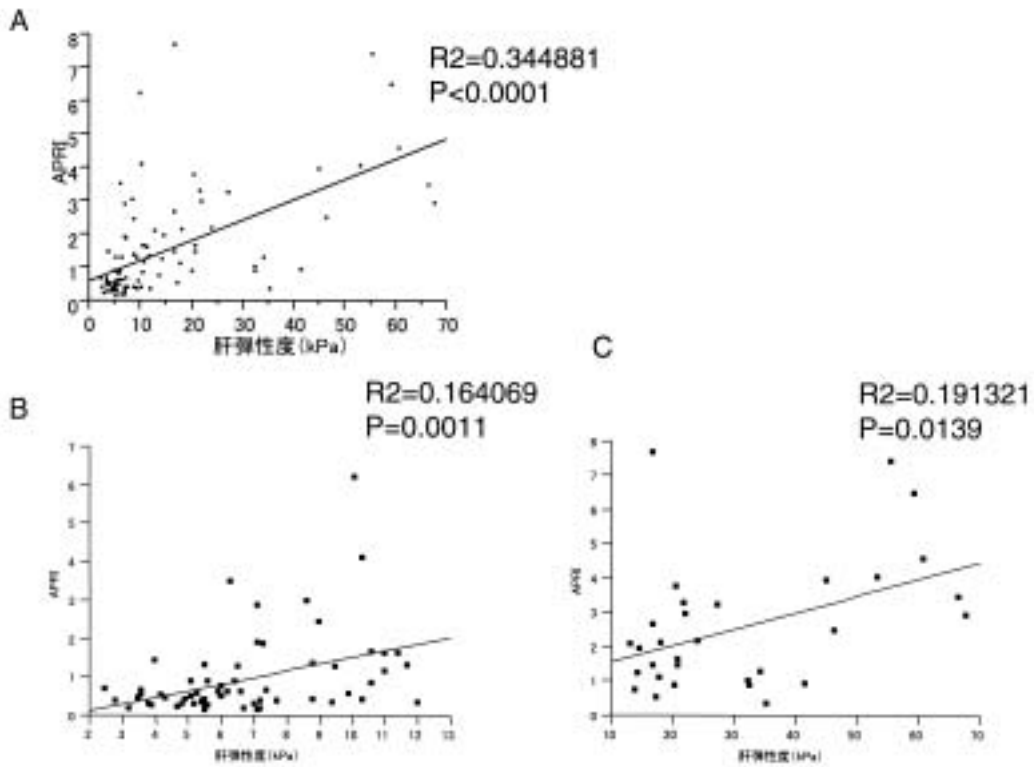


図3 APRI と肝弾性度は良好な相関を認めた (A). 肝弾性度が 12.5kPa 以下の症例 (B) と以上の症例 (C) に分けた場合、両群とも比較的に相関していた。

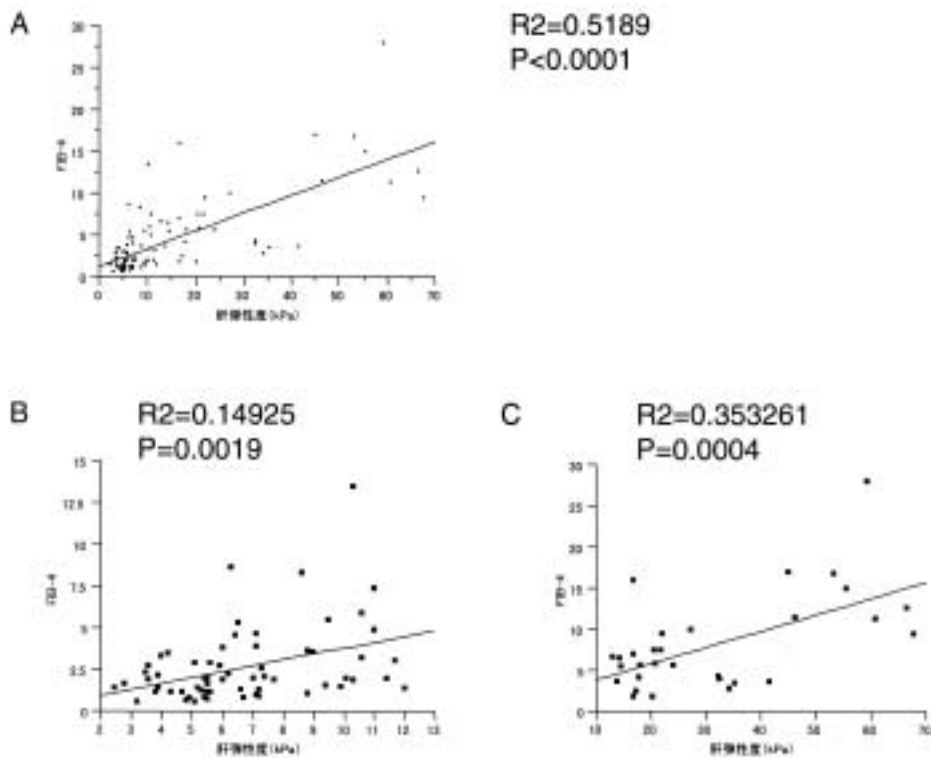


図4 FIB-4 と肝弾性度は最も強い相関を示した (A). 肝弾性度が 12.5kPa 以下の症例 (B) と以上の症例 (C) に分けた場合、特に 12.5kPa 以上の症例において、良好な相関を認めた。

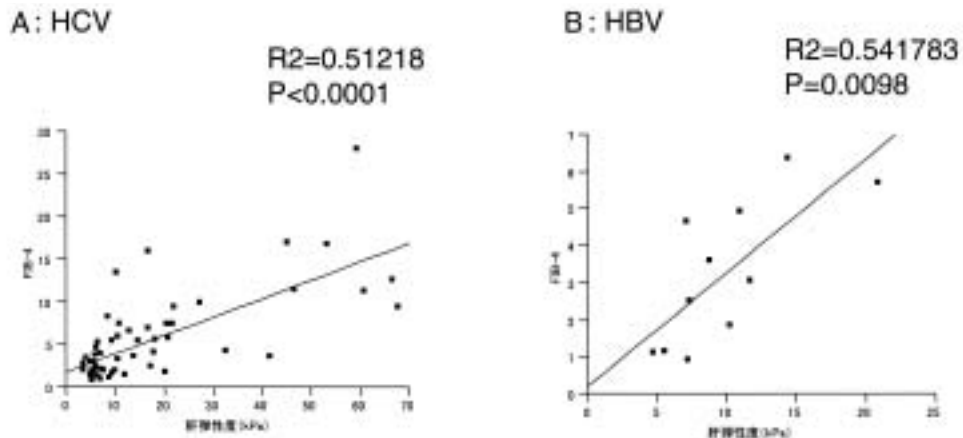


図5 HCV 陽性例 (A), HBV 陽性例 (B) とともに FIB-4 と肝弾性度はよく相関した。

表 1 乖離例の背景

| | 症例 1 | 症例 2 | 症例 3 |
|--------------------|--------|--------|-------------|
| 年齢 (歳) | 64 | 53 | 76 |
| 性別 | F | F | F |
| 肝障害の原因 | HCV | HCV | cryptogenic |
| FIB-4 | 134.72 | 158.82 | 86.35 |
| 肝弾性度 (kPa) | 10.3 | 16.8 | 6.3 |
| BMI (%) | 21.7 | 18.1 | 16.4 |
| 脾腫 | 有 | 有 | 無 |
| WBC (/ μ l) | 2,000 | 2,900 | 1,400 |
| Hb (g/dl) | 11.7 | 11.5 | 11.7 |
| Plt (104/ μ l) | 4.6 | 4.0 | 11.1 |
| アルブミン (g/dl) | 3.8 | 2.6 | 3.3 |
| ビリルビン (mg/dl) | 0.6 | 2.1 | 0.5 |
| AST (IU/l) | 62 | 101 | 128 |
| ALT (IU/l) | 41 | 71 | 103 |

をベースとした肝線維化の評価法の多くは計算式の中に血小板数を含むため、線維化以外の原因で血小板数が低下している症例には注意が必要である。突出して血小板低下が著明な例は、脾腫が著明な場合、あるいは、他の血小板低下症を偶然に合併した場合などが考えられる。また、PBC や AIH といった自己免疫性肝疾患に限らず、C 型慢性肝炎においても様々な自己免疫現象を伴うことが知られているが、その中の一つに特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) がある⁸⁾。肝機能に比較して極端に血小板数が低い場合は、このような自己免疫的な機序によるものも考えるべきである。

一方、脾摘後に血小板が上昇した症例についても FIB-4 などによる線維化の評価は正確に行えない。FIB-4 は血小板低値症例では、肝線維化を過大に算出し、脾摘後の症例では逆に過小に算出する。このような症例は FibroScan を用いて正確に線維化の程度を評価する方法は有用であると考えられる。

結 語

FibroScan による肝弾性度の測定値は、血小板数、APRI、FIB-4 とよく相関するが、肝機能に比較して極端に血小板数が低いような症例においては、血液検査をベースとしたパラメーターは正しい肝線維化の評価には問題がある。このような場合は、FibroScan を用いて正確に線維化の程度を評価する必要があると思われた。

文 献

- 1) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 344: 495-500, 2001.
- 2) Poynard T, Bedossa P: Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 4: 199-208, 1997.
- 3) Giannini E, Risso D, Testa R: Transportability and

- reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 96 : 918-919, 2001.
- 4) Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS : A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38 : 518-526, 2003.
- 5) Vallet - Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin - Venier V, Fontaine H, Pol S : FIB-4 : an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 46 : 32-36, 2007.
- 6) Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M : Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 49 : 436-446, 2002.
- 7) Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V : Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128 : 343-350, 2005.
- 8) Pylsopoulos NT, Reddy KR : Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 3: 71-78, 2001.

(平成22. 9.22受付 , 22.12.13受理)