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:肝臓

工藤 正俊 1*,椎名 毅 2、森安 史典 3、飯島 尋子 4、建石 良介 5、矢田 典久 1、藤本 研治 6、森川 浩安 7、広岡 昌史 8、住野 泰清 9、熊田 卓 10、

- 1 近畿大学医学部 消化器内科
- 2 京都大学大学院 医学研究科・人間健康科学系専攻・情報理工医療学
- 3 東京医科大学 消化器内科
- 4 兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 超音波センター
- 5 東京大学大学院 医学系研究科 消化器内科学
- 6 永山病院 内科、国立病院機構南和歌山医療センター 臨床研究部 肝臓病診断治療研 究室・内科
- 7 大阪市立大学 大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学
- 8 愛媛大学大学院 消化器・代謝・内分泌学
- 9 東邦大学医療センター大森病院 消化器内科
- 10 大垣市民病院 消化器内科

*連絡先: m-kudo@med.kindai.ac.jp 〒589-8511 大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部 消化器内科 工藤正俊

1. 序説

びまん性肝疾患の診療において、抗ウイルス療法の適応の決定や治療効果の予測、肝発癌リスクなどを把握するために、肝線維化を正しく診断することは非常に重要である。肝生検は肝線維化診断のゴールドスタンダードとされているが、出血や疼痛のリスクなどもある侵襲的な検査である。また小さなサンプルであるためサンプリングエラーの可能性がある、さらに検鏡医により診断結果にばらつきが生じることども知られている。

非侵襲的肝線維化診断方法には血清学的な診断方法も多数報告されている。血小板、ヒアルロン酸や4型コラーゲン7Sなどの肝線維化血清マーカー、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)、FibroIndex、FIB-4、FibroTest等の肝線維化計算式などの有用性も報告されているが、肝臓以外の要素が影響する可能性がある。

近年、非侵襲的に組織弾性を測定できる装置として開発されたエラストグラフィは、乳腺腫瘍領域を中心に発展してきた。一方、エラストグラフィによる非侵襲的肝線維化診断は、肝線維化を直接評価することができる様になり、肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断方法として有用視されている。

特に肝硬度測定専用装置である FibroScan の出現により、エラストグラフィによる肝硬

度測定への応用についても注目されるようになった。また、日本で開発された Real-time Tissue Elastography は、世界で最初に実用化された超音波エラストグラフィであるが、日本を中心に多くの施設で臨床研究が進んでいる。また、収束超音波により一定した圧迫を加えることで剪断波を発生させる Virtual Touch Quantification の開発により、Bモードを見ながら任意の部位の肝硬度測定が可能となり、FibroScan では測定できない腹水貯留例でも測定が可能となった。さらに、近年開発された ShearWave Elastography は、肝硬度をカラーマッピング表示できるようになった。エラストグラフィは、ウイルス性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、アルコール性肝障害などでの報告が多いが、原発性胆汁性肝疾患、Budd—Chiari 症候群、特発性門脈圧亢進症などを含むあらゆるびまん性肝疾患に適応できると考えられる。また、門脈圧亢進症や肝発癌率との関連についての報告もされ、新しい肝臓の予後予測ツールとしても期待されている。各社から様々なエラストグラフィ装置が開発されているが、測定原理、測定方法、測定結果などが異なり、一般臨床の場で混乱を招いている。よって各装置の特徴を理解した上で正しく利用することが非常に重要である。

本稿では、現在までに肝線維化測定に応用されているエラストグラフィを中心に、最新 の知見を参考に説明する。

2. 各装置の特徴

超音波エラストグラフィは、励振法と測定物理量で基礎・用語 表 2 の様に分類できる。各 各装置について特徴を解説する。

2.1. Strain imaging

2.1.1. Strain elastography

2.1.1.1. Real-time Tissue Elastography (Hitachi)

A) Introduction

Real-time Tissue Elastography® (RTE)は、日本が開発した技術を日本企業が製品化した手法であり、世界で初めて実用化された組織弾性イメージング方法である。組織歪みを複合自己相関法を用いて検出するもので、Strain elastographyに分類される。ROI (Region of Interest)内で相対的に歪が小さい部分(相対的に硬い部分)は青色に、平均的歪の部分(相対的に平均的な硬さの部分)は緑色に、歪が大きい部分(相対的に軟らかい部分)は赤色に 256 階調に色づけされ Bモード画像と重畳表示される(図 1、2) 1-3。

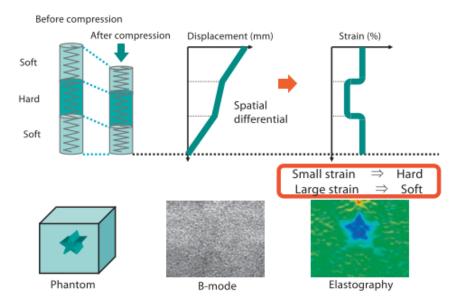


図1 RTEの原理(原理の詳細は基礎・用語の項目を参照)(文献3より)

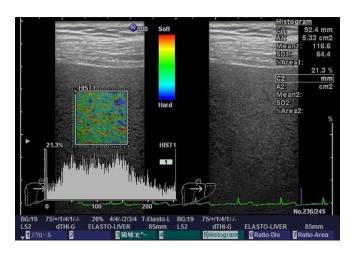


図 2 RTE 画像

左:RTEとBモードとの融合像、右:Bモード 計測ツールで特徴量の算出や strain ratio の算出ができる

B) Indication

適応疾患は、ウイルス性肝疾患 ²⁻⁹、非アルコール性脂肪性肝疾患 ¹⁰、自己免疫性肝炎、 原発性胆汁性肝疾患、アルコール性肝障害、薬物性肝障害などあらゆるびまん性肝疾患で ある。門脈圧亢進症の診断などにも有用とされる ¹¹。また、肝発癌の予測などへの応用も期 待され、多施設共同研究が進行中である。

C) Procedures (including Tips and Tricks)

RTE アプリケーションは、日立アロカメディカル(日本、東京)社の HI VISION Ascendus、 HI VISION Preirus、 HI VISION Avius、 Noblus、 HI VISION 900、 EUB-8500、 EUB-7500、 EUB-7000HV (国内販売名 Apron EUB-7000HV) に搭載可能である。 探触子は EUP-L52 リニアプローブ (送信周波数 7-3MHz) を用いる。 HI VISION Ascendus、 HI VISION Preirus、 HI VISION Avius、 Noblus は、 Strain Histogram 計測に対応している。 他の機種は、 心電図同期が必要である。

1) 走査方法 2-4, 7-9

超音波の基本である B モードが鮮明に描出できない場合は、良好な RTE 画像もえることができない。 よって、まずアーチファクトのない B モードを描出することが基本である。

- 1. 仰臥位で右上肢挙上にて肋間を広げ、右肋間より肝右葉を観察
- 2. プローブによる振動は加えず、プローブは軽く皮膚にあてる程度に
- 3. Bモードでアーチファクトがない描出ポイントを選択する
- 4. 横方向でなく縦方向への歪み画像が得られるように、プローブは心臓方向への超音波ビームを意識した断面になるよう心がける

5. 被検者に軽く息止めさせ、心拍動により周期的に RTE 像が描画されることを確認する

2) ROI の設定

ROI の設定方法には、肝臓内部だけに ROI を設ける方法 $^{2\cdot4,7\cdot9,12}$ と、肝臓と皮下組織や筋層などの肝周囲組織の両方を含める方法 13,14 との 2 種類の報告がある。しかし RTE は相対的な歪み画像を描出するので、後者の場合、肝外組織の含める程度により歪み画像の色合いが変わってしまう。また、アーチファクトの影響などで ROI 内部に不適切な領域が含まれることも同様の理由で望ましくなく、肝内に ROI を置いた上で ROI 全体を均一に描出することがポイントである 3,7,9,15 。アーチファクトの影響のない領域で、できるだけ広い ROIを設定することが望ましいが、広すぎる ROI では大きな脈管を避けることが困難になるので、 $^{2.5}$ cm 前後四方で測定する事が多い 8,9 。

- 1. 太い血管を避ける (無エコー領域のアーチファクトを避けるため)
- 2. 肋骨等による acoustic shadow は青く表示されることがあるため避ける
- 3. 肝表面は多重エコーにより青く表示されることがあるため避ける
- 4. 深部などペネトレーション不足の場合は青く表示されるため避ける

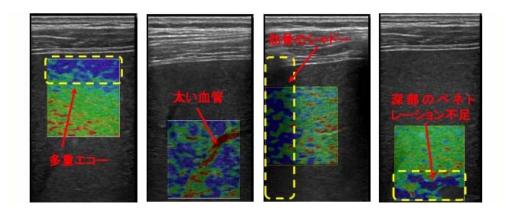


図 3 RTE 画像のアーチファクト (文献 ¹² より引用)

- 3) 観察しにくい場合
- 1. 肋間を変える
- 2. できるだけ皮下組織の薄い肋間・軟らかい肋間を選ぶ
- 3. 肋骨や肺が被らないように、皮下組織の構造物の影響も考慮する
- 4)解析フレームの選択
- 1. 深度方向に歪が生じて構築されたフレームを選択する
- 2. アーチファクトが生じていないフレームを選択する
- 3. 心電図同期では左室拡張末期に、ストレイングラフでは下向き最大波の際に、良好なフレームを得やすい(図 4、5)

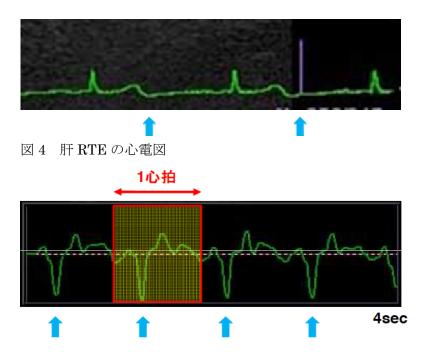


図 5 肝 RTE の Strain Graph (文献 12 より引用)

D) Results (What does the value mean?)

慢性肝炎を発症し線維化が進行すると組織の硬さに局所的なばらつきが生じるため、肝臓内部だけに ROI を設ける方法では、肝RTE では色のばらつきが大きくなり、相対的に歪みが小さい領域(青色の領域)が増え、まだらな画像パターンになる(図 6) 2,4,9 。Shiina らは、線維症の進行の力学モデルを用いて基礎的な検討を行い、臨床例と同様に、線維化が進行すると低歪み領域が増し、歪みの分布が複雑化することを確認した 16 。

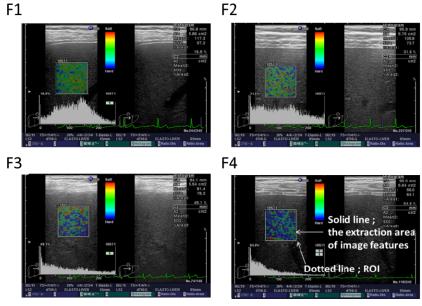
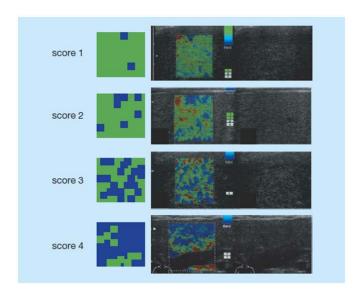


図 6 C型慢性肝炎の線維化 stage 毎の RTE 画像 (文献 9 より引用)

1) 主観的評価法

RTE 画像の低歪み領域(青い領域)の面積を目視で評価する Liver Elasticity Score(図 7)は、肝線維化や 4 型コラーゲン 7S と有意な正の相関が認められ(図 8、9) 4 、肝線維化診断に有用である。

しかし、Liver Elasticity Score は検者の主観に左右されやすい評価方法であり、客観的な評価方法が望ましい。



Score 1: The entire colored area of the ROI is distorted (the entire colored area is shown as relatively uniform light green).

Score 2: Partially mottled blue regions are shown in the light green colored area.

Score 3: Light green and blue are mixed in the colored area (almost a fifty-fifty mix).

Score 4: Most of the colored area is shown as blue.

図 7 Liver Elasticity Score (文献 4 より引用)

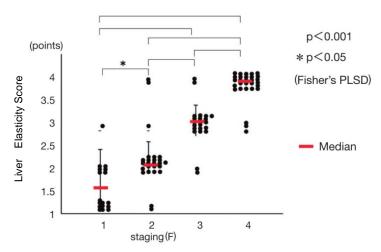


図 8 Liver Elasticity Score と線維化ステージとの関係(文献 4より引用)

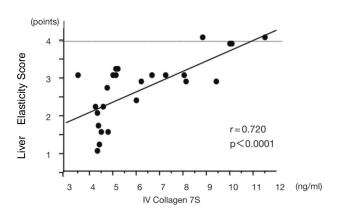


図 9 Liver Elasticity Score と 4型コラーゲン 7S との関係 (文献 4より引用)

2) 客観的評価法

目視での判定は検者の主観や経験値によって評価結果にばらつきが生じる可能性がある。 そこで、組織弾性像を客観的に評価する手法として様々な定量的解析方法が報告されてい る。画像パターン認識法と Strain 比を算出する方法がある。

I. 画像パターン認識法

画像をグレースケール化・ヒストグラム化・二値化などして算出されるパラメーターを特徴量とよび、画像パターン認識を行う際に用いられる。装置本体あるいは画像解析ソフトを用いて RTE 画像から特徴量を算出することで、肝線維化との相関性を評価することができる。歪み値は、青を0、赤を255として256階調に数値化し特徴量とすることができる。

i. 特徴量と肝線維化との関係

Tatsumi ら、Morikawa らの報告では、C型慢性肝炎において歪み値の平均値 (MEAN)

は、肝硬度や肝線維化と逆相関し、歪み値の標準偏差(SD)、低歪み領域(青シグナル)の 占める面積率(%AREA)、低歪み領域(青シグナル)の形状の複雑度(COMP)は、肝線 維化や肝硬度と正相関した(図 10、11、12) 2 , 7 。

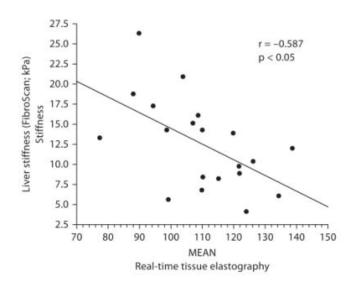


図 10 MEAN と FibroScan による肝硬度とは逆相関する(文献 2 より引用)

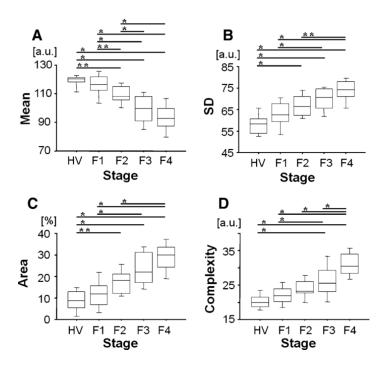


図 11 肝線維化 stage と 4 種類の RTE 特徴量(MEAN、SD、%AREA、COMP)の関係 (文献 7 より引用)

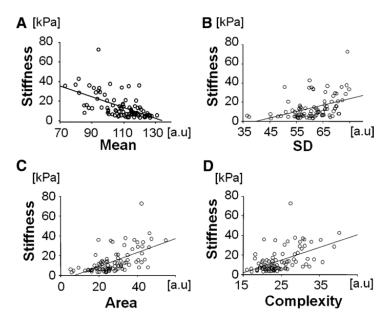


図 12 肝硬度と 4 種類の RTE 特徴量(MEAN、SD、%AREA、COMP)の関係(文献 7 より引用)

ii. 特徴量を用いた関数値の算出

また特徴量を独立変数として重回帰分析や主成分分析を行い、関数値を算出する方法も検討されている。

a. Liver Fibrosis Index

Fujimoto らは、C型慢性肝炎および肝硬変の症例 295 例と健常者 15 例の計 310 例の RTE 画像から抽出した MEAN、SD、%AREA、COMP、ヒストグラムの歪み(SKEW)、ヒストグラムの尖度(KURT)、テクスチャの均等性(ENT)、テクスチャの複雑度(IDM)、テクスチャの一様性(ASM)の 9 種類の特徴量を独立変数とし、組織病理線維化診断 F stage を従属変数として重回帰分析を行い、Liver Fibrosis Index (LF Index)を算出した 5.8。

Yada らは、B 型および C 型慢性肝炎と肝硬変の 245 例を対象に LF Index の validation study を行ったところ F1/F2、F1/F3、F1/F4、F2/F4、F3/F4 間で有意差を認めた(図 13)。 また F4 の診断は感度 73.5%、特異度 79.7%、正診率 78.3%、F3 以上の診断は感度 78.4%、特異度 80.2%、正診率 79.6%、F2 以上の診断は感度 70.0%、特異度 76.4%、正診率 73.0% と高値であった。AUROC も、それぞれ 0.946、0.865、0.800 と高値であった(図 14)9。

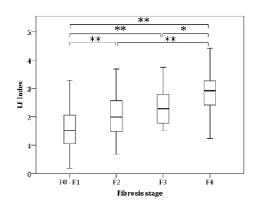


図 13 肝線維化 stage と LF Index の関係(文献 9より引用)

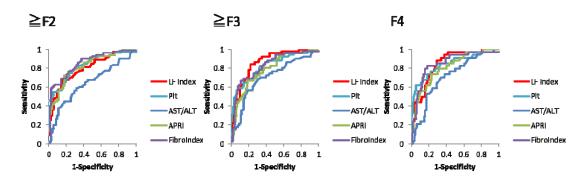


図 14 肝線維化血清マーカーと LF Index による肝線維化診断能の比較(文献 9 より引用)

b. Elasticity index

Wang らは、55 例の B 型慢性肝炎と 10 例の健常者を対象に特徴量を独立変数として主成分分析で得られた 4 種類の主成分を用いて統合的関数値として elasticity index を算出した。 Elasticity index は線維化と有意に相関し(p < 0.001)(図 15)、F1 以上、F2 以上、F3 以上、F4 の診断時の AUROC はそれぞれ 0.93 (p < 0.001)、0.92 (p < 0.001)、0.84 (p < 0.05)、0.66 (p > 0.05)であった 17 。

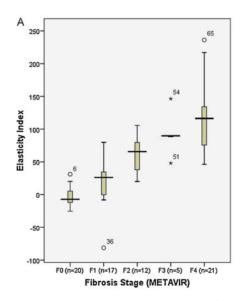
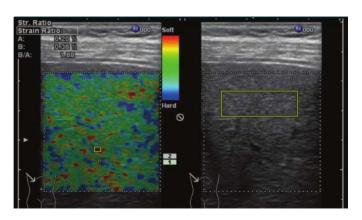


図 15 B型慢性肝炎における肝線維化と elasticity index との関係(文献 17より引用)

II. Strain 比

ROI を肝実質内に限局し血管との strain 比で評価する方法と、周囲肝実質を ROI に含め 周囲肝実質と肝実質との strain 比で評価する方法 ¹⁴ などの報告があるが、前者が主流である。

Koizumi らは、70 名の C 型慢性肝炎患者で ROI を肝実質内に限局して撮影し、末梢肝静脈に対する肝実質の Strain の比率 (elastic ratio) (図 16)を用いて検討した。Elastic ratio は、F1; 2.21 (95%信頼区域 1.94 - 2.70)、F2; 2.69 (2.29 - 2.97)、F3; 3.42 (3.07 - 3.65)、F4; 4.66 (4.40、 4.93)と線維化の進行と共に上昇する傾向を示し、肝線維化と有意な正相関性を示した($\mathbf{r}2=0.82$ 、 $\mathbf{p}<0.001$)。また F2/F3 間($\mathbf{r}2=0.36$ 、 $\mathbf{p}=0.02$)および F3/F4間 ($\mathbf{r}2=0.41$ 、 $\mathbf{p}=0.001$)では有意差を認めたが、F1/F2 間では有意差を認めなかった(図 17)。一方 elastic ratio は、炎症との相関はなかった($\mathbf{p}=0.36$)。また、二人の検者の測定結果は、 $\mathbf{r}2=0.869$ 、 $\mathbf{p}<0.0001$ と強い相関を示し、検者間での測定誤差は非常に少なかった(図 18)6。



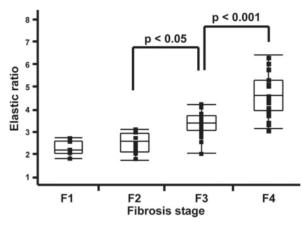


図 17 C型慢性肝炎患者における Elastic ratio との肝線維化との関係 (文献 6より引用)

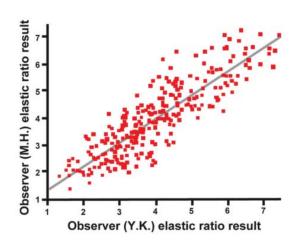


図 18 Elastic ratio の検者間の相関性(文献 6 より引用) $\mathbf{r2} = 0.869$ 、 $\mathbf{p} < 0.0001$ と強い相関を示し、検者間での測定誤差は非常に少ない

また、Ochi らは elastic ratio を用いて非アルコール性脂肪性肝疾患を評価した。Elastic ratio は線維化と有意な相関性を示した。NAFLD activity score 4 以下と 5 以上との症例間で elastic ratio に有意差を認めた(図 19) ¹⁰。

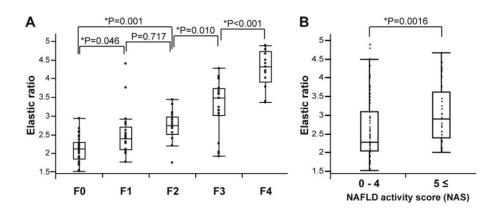


図 19 Elastic ratio と NAFLD の肝線維化との関係および NAS score との関係(文献より 10 より引用)

III. その他の方法

Friedrich-Rust らは、B型および C型肝炎患者の RTE 画像からピクセル毎に弾性を計測し、多変量解析を用いて独自に導き出した計算式から elasticity score を算出し評価しているが、他の解析結果と同様に肝線維化との有意な相関を認めた。更に血小板数と γ GTP とを組み合わせることで肝線維化診断能が高くなったと報告している(図 20) 18 。

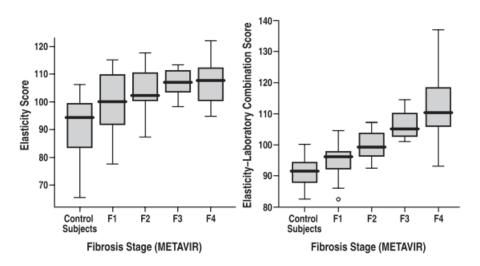


図 20 各線維化ステージ毎の elasticity score と、更に血小板とγGTP とを加えた Elasticity-Laboratory Combination Score (文献 ¹⁸より引用)

IV. 肝線維化以外の影響について

Fujimoto らの報告では、C型肝炎患者で特徴量と炎症 grade との有意な相関性を示す特徴量は認められなかった(図 21)8。また、Yada らの validation study でも、C型および B型慢性肝炎で炎症 grade と LF Index との有意な相関性はなかった 9。一方、FibroScan・VTQ(Virtual Touch Quantification)などの share wave imaging は、肝線維化の影響だ

けでなく炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けることが知られている ¹⁹⁻²²。RTE は炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けずに肝線維化の診断をすることができるといえる。

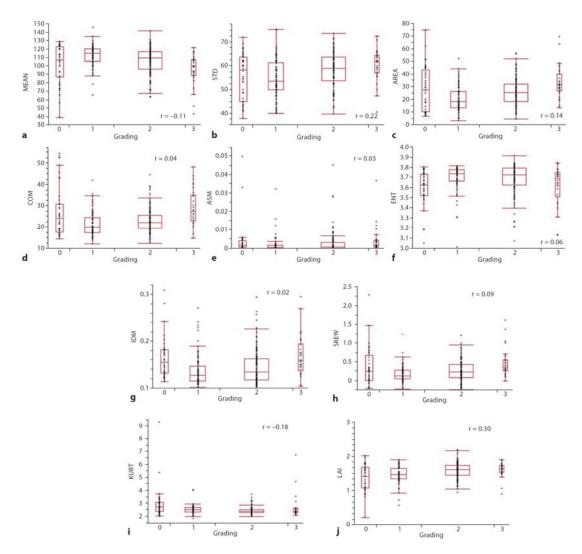


図 21 肝生検病理組織 grade と RTE 特徴量の関係 (文献 8 より引用)

E) Limitations

FibroScan は腹水貯留により測定できないが、RTE は腹水症例であっても測定できる²³。

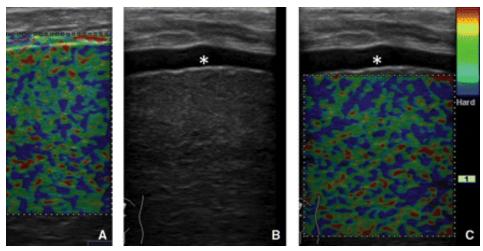


図 22 人工腹水注入前後の RTE 画像(文献 23 より引用)

A: 人工腹水注入直前の RTE 画像

B: 人工腹水注入直後の B モード画像

C: 人工腹水注入直後の RTE 画像

腹水貯留に影響なく撮影できる

RTE の撮像方法や解析方法には様々なものが報告されている。いずれの方法も肝線維化との相関性が報告されているが、異なる解析法間の比較は行われていないため、どの方法が最も優れているのか結論は得られていない。最も広く行われている心拍を利用した撮像は、心拍動が弱い場合にはRTE 撮像が困難な場合もある。RTE は腹水貯留例や肋間の狭い患者でも評価が可能であるため、施行不能症例が少ない。しかし超音波である以上、高度の肥満患者では、減衰により良好な画像が得られない。またアーチファクトを避けるなど、コツが必要である。超音波検査は、検者の経験や技量がその精度に影響を与える可能性があるが、肝RTEではある程度トレーニング積んだ検者間の差は少ないと報告されている6。今後の肝RTE の普及および十分な精度確保のためには、撮影方法・解析方法の統一化、撮像トレーニングシステムの構築が必要だと考えられる。

F) Recommendations

RTE は、相対的な歪みを画像化する方法であり、世界で初めて実用化され、本邦の超音波診断装置に搭載された組織弾性イメージング方法である。

びまん性肝疾患では、肝線維化進行に伴って肝組織の硬さに局所的なばらつきが生じる。 肝 RTE では色のばらつきが大きくなり、相対的に歪みが小さい領域 (青色の領域) が増え、 まだらな画像パターンになる。この変化は、視覚的にも容易に確認できるが、Liver Fibrosis Index や Strain 比である elastic ratio などを用いる事で客観的評価もできる。

腹水貯留の影響を受けずに測定できる。また炎症・黄疸・鬱血などの影響は受けず、肝 線維化を正しく評価できる。 現在、肝病理組織とRTEの対比、肝切除標本と肝生検病理標本とRTEの対比、食道静脈瘤、発癌予測など非侵襲的な病態予測の有用性などについて多施設共同研究が進行中であり、これらの結果に期待されている。

2.1.1.2. eSie Touch Elasticity Imaging (Siemens)

A) Introduction

被検者の呼吸運動や心拍動などの微細な動きで生じた組織の歪みを、空間相関法を用いて検出する Strain elastography である。B モードに重畳表示し、さらに B モードと並列に表示することも可能である。

B) Indication

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。 肝腫瘍診断、とくに良悪性の鑑別についての検討に用いられることがある。

C) Procedures (including Tips and Tricks)

Elasticity Imaging モードに切り替え、Bモードをみながら病変部を描出する。 腫瘍を評価する際には ROI に腫瘍と非腫瘍部を入れるようにする。

ROI の大きさにかかわらず、strain imaging 画像構築のための演算処理は常にBモード画像全体に対して行われるため、ROI はフリーズ後に自由にサイズ変更や移動が可能であり、Bモード領域全体に広げることもできる。

ROI 内の画像表示は、グレースケールやカラーマッピングなどの中から選択可能であり、soft-hard の色の反転も可能である。グレースケール表示の際のみ、strain ratio を測定できる。

D) Results (What does the value mean?)

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。

腫瘍性病変の場合は、腫瘍部と非腫瘍部との弾性の違いや、腫瘍内部の homogeneity や heterogeneity を相対的な歪みとして捉えることができる(図 23)。グレースケール表示では strain ratio を測定することができ、選択した 2 領域の相対的な弾性を数値として表すことができる(図 24)。

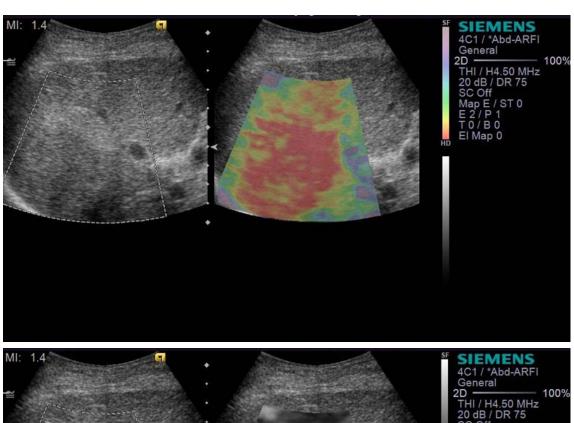




図 23 転移性肝癌の eSie Touch Elasticity Imaging での評価 カラーマッピングとグレースケール表示。 非腫瘍部に比べて、腫瘍が相対的に硬いことが確認できる。

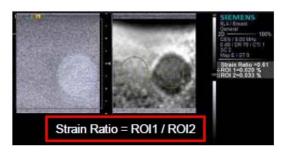


図 24 Strain Ratio

E) Limitations

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。 16cm までの深さまで表示可能であるが、あまり深いと信頼できる画像が得られない。 呼吸停止が困難な症例、高度肥満などで描出が不良となる。

F) Recommendations

空間相関法を用いた Strain elastography である。腫瘍性病変を相対的な歪みとして評価可能である。

現時点では、まだ十分な研究の報告がなく、今後の研究の成果が期待される。

2.1.1.3. Elastography (Direct Strain Elastography) (GE)

A) Introduction

Direct Strain Elastography は、Revised Direct Strain 法を用いて変位を検出する Strain elastography である。得られた歪み分布の平均より大きな歪みを持つピクセル群に対し、暖色系の色を、逆に平均値より低い値を持つピクセル群に対し、寒色系の色を割り当てて出力し、Bモード上にカラー画像としてリアルタイムに重畳表示する(図 25)。

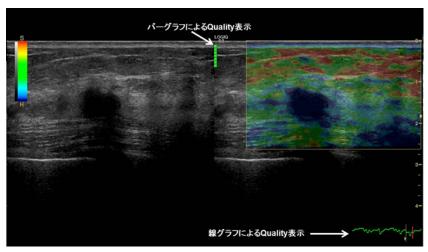


図 25 画像表示例

左:Bモード、右エラストグラフィ重畳画像

B) Indication

びまん性肝疾患、肝腫瘍

C) Procedures (including Tips and Tricks)

Bモードでターゲットを抽出

Elasto ボタンを押してエラストモードに入る

ターゲットが十分入る大きさに ROI を設定する

Quality bar もしくは Quality graph が高い位置で安定するようにプローブによる軽い圧 迫を続ける

静止画もしくは動画を保存する

アーチファクトの部分では計算エラーが起きやすいので、ROI にアーチファクトの部分を 入れないようにする。

D) Results (What does the value mean?)

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。

腫瘍性病変の場合は、腫瘍部と非腫瘍部との弾性の違いや、腫瘍内部の homogeneity や heterogeneity を相対的な歪みとして捉えることができる。

Elasticity Index や Elasticity Ratio を用いて評価することができる。

Elasticity Index: ROI で囲んだ範囲から得られた歪み画像上の色分布の数値化。値が

高ければより硬いことを意味する。

Elasticity Ratio:上記 Elasticity Index の比。

E) Limitations

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。

腫瘍診断に関しては、圧迫が深い領域には届かないので深い部位にある腫瘍に適用できない。

呼吸停止が困難な症例、高度肥満などで描出が不良となる。

F) Recommendations

現時点では、まだ十分な研究の報告がなく、今後の研究の成果が期待される。

2.1.1.4. Elastography (Toshiba)

A) Introduction

組織ドプラ法を用いて変位を計測する Strain elastography である。リアルタイム性に優れ、比較的雑音に強い利点があるが、角度依存性のため計測されるのはビーム方向の 1 次元の変位のみであることや、半波長を超える大きな変位の計測は、エイリアシングにより誤差を生じる。

B) Indication

びまん性肝疾患、肝腫瘍

C) Procedures (including Tips and Tricks)

Bモード画像にて観察部位を観察し、対象部位が加圧もしくは拍動による圧迫が十分されることを確認する。

コンプレス法による肝臓の硬さ測定法では、用手的にゆっくり反復し圧迫を繰り返し、 画像上で圧迫による歪みが観測できるように行う。このときに比較的硬さが安定した腎臓 などとの比較をする方法と、検者の圧迫の力を一定にしてストレイン値を測る方法がある。 そのほか、心拍動による歪みとパターンを観察する方法も考えられる。

びまん性肝疾患の場合に、肝臓の硬さを定量的に評価するにはプローブを押す圧力を一定にする必要がある。圧迫法のポイントは、最大圧縮点もしくは最小圧縮点て測定することが基本となる。加圧の速度ベクトルを観察しながら正弦波に近い波形が望ましいとされている。また、測定したい部位が均一に加圧できていることも、定量的な評価には重要である。そのため、硬さがほぼ同じであると思われる箇所を複数測定し、加圧が同じであるという確認をする必要もある。



図 26 びまん性肝疾患の評価画面

左:腎臓との比較、右:肝内のストレインの分布

D) Results (What does the value mean?)

論文化されたデータではないが、肝臓内のストレインの分布(ストレインイメージにおける不均一性)により、肝線維化を評価できるという報告がある。

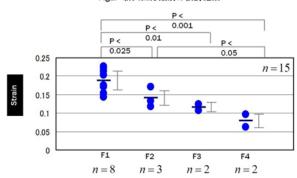


Fig2. 新犬山分類別の検討結果

図 27 肝線維化と strain との比較 (済生会松阪総合病院 山本幸二 先生より提供)

腫瘍に関しては、腫瘍と非腫瘍部との弾性率を比較し硬さの評価を行う。一般に転移性 肝癌は、この腫瘍/非腫瘍部の strain 比は高くなる。

E) Limitations

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。 ドプラ法を用いているため、エイリアシングが生じる可能性があり注意が必要である。

F) Recommendations

ドプラ法を用いて変位を測定する Strain elastography である。よってエイリアシングに 注意する必要がある。

現時点では、まだ十分な研究の報告がなく、今後の研究の成果が期待される。

2.1.2. ARFI (acoustic radiation force impulse) elastography

2.1.2.1. Virtual Touch Imaging (Siemens)

A) Introduction

Virtual Touch Imaging (VTI)は、ARFI の作用を応用して組織の圧迫する事によって生じる変位を測定し、相対的歪みを算出し画像化する技術である。変位の計測は空間相関法を用いている。徒手圧迫の必要がなく、術者依存性が少ない。

Bモードと並列に表示する(図 28)。画像表示は、グレースケールのみであり、低歪み領域が黒く、高歪み領域が白く表示される。

B) Indication

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。 現在のところ肝腫瘍診断とくに良悪性の鑑別に有用であるとの報告がある²⁴。

C) Procedures (including Tips and Tricks)

VTIモードに切り替える。

ROI のサイズと位置を調整する。フォーカス依存性があるので、ROI は腫瘍のサイズに対して必要以上に大きくせず、フォーカスは腫瘍の下端近くに設定する。

画像の取り込みを行う。取り込み中は、肝臓が動かないように注意する。

D) Results (What does the value mean?)

びまん性肝疾患の線維化診断について、十分な評価は行われていない。

腫瘍性病変の場合は、腫瘍部と非腫瘍部との弾性の違いや、腫瘍内部の homogeneity や heterogeneity を相対的な歪みとして捉えることができる。



図 28 転移性肝癌 非腫瘍部に比べて、腫瘍部では相対的に歪みが少ないことが確認できる。

E) Limitations

腹水貯留によらず、測定可能である。

Strain elastography の装置とは異なり、画像取得毎にフリーズされる。 画像の信頼性を確認する表示がない。

F) Recommendations

ARFIの作用を応用して組織の圧迫する事で、圧迫における術者依存性が少ない。 びまん性肝疾患の線維化診断について、現時点では、まだ十分な研究の報告がなく、今 後の研究の成果が期待される。

2.2. Shear wave imaging

2.2.1. Point shear wave elastography

2.2.1.1. Virtual Touch Quantification (Siemens)

A) Introduction

ARFI を用いた Elastography の先駆けであり、日本では肝臓のエラストグラフィの中で最も普及している技術の一つである。

物質(弾性体)の中を伝搬する剪断弾性波の速度は、物質の持つ弾性係数と正の相関がある。すなわち、剪断弾性波の伝搬速度が速いほど硬い物質であるといえる。

Virtual Touch Quantification (VTQ)は、収束超音波パルス(プッシュパルス)の照射によって発生した横波の弾性波(剪断弾性波)を超音波パルスで追跡し、その伝搬速度を計測することによって組織硬度を評価する方法である。使用する探触子は医用超音波画像診断装置で用いられているコンベックスプローブおよびリニアプローブである。持続時間がおよそ $200\sim300\,\mu$ 秒のプッシュパルスを生体組織に照射して、剪断弾性波を発生させ、B モード観察用の超音波パルスの送受信によって組織の変位を測定し、剪断弾性波の速度を計算する。位置決めのための B モード画像と測定結果は同一画面に表示される(図 29)。

本法では硬さを評価する数値として、下記の剪断弾性波速度を Vs 値[m/s]の単位で表示する。

$$V_S = \sqrt{\frac{E}{2(1+\gamma)\rho}}$$

Vs: Velocity of shear wave、E:ヤング率、 γ :ポアソン比、 ρ :密度



図 29. VTQ の表示画面

Fibro Scan は、VTQ と同じく剪断弾性波速度を求めるが、計算式を適用してヤング率 E[kPa]として表示している。しかし、それは物体に変形による体積変化がなく(ポアソン比 $\gamma=0.5$)、密度が水と等しい(密度 $\rho=1$ g/cm 3) と仮定して導き出せる結果である。線維化の進行した肝臓なら、この仮定はある程度妥当であると考えられるが、それ以外の臓器では検証が十分ではなく、Siemens 社では組織硬度を中心とした組織性状の評価として剪断弾性波速度 Vs[m/s]を採用している。

B) Indication

慢性肝疾患患者で肝線維化の評価が必要な場合に適応となる。ウイルス性肝炎における 肝線維化判定に有用である ²⁵⁻²⁸。ウイルス性肝炎においては積極的な治療が不可欠であるが 肝生検が不可能である患者に対しても評価可能である。

非アルコール性脂肪肝炎 29·32 などウイルス性肝炎以外の症例への応用、門脈圧亢進症 33,34 や食道静脈瘤の発症や発癌予測などでの評価として応用が期待されている。

C) Procedures (including Tips and Tricks)

装置: ACUSON S2000

プローブ:腹部コンベックスプローブあるいは表在用リニアプローブ

通常は右肋間から仰臥位で自然呼吸停止下に測定する。長時間の息止めなどにより中心静脈圧が上昇すると Vs 値も上昇することが知られているため、長時間の息止めは避ける。プローブは強く圧迫せず B モードを参照しながら、太い血管などを避けて肝表より $1\sim 2cm$ のところに $0.6cm\times 1cm$ の ROI を合わせ、測定ボタンを押す。複数回測定し、Vs 値の平均値や中央値を測定値とする。肝左葉では横隔膜・胃・大動脈の拍動・呼吸変動などの影響を受ける可能性も報告されており、測定部位は可能な限り右葉で行うことが望ましい(図 30) 35。

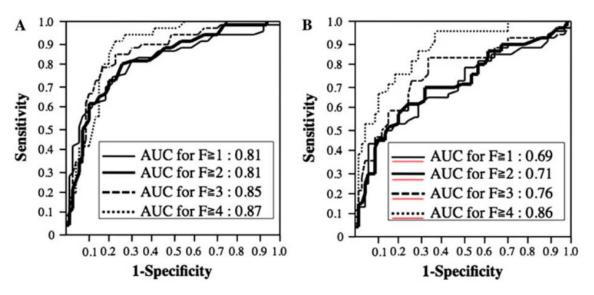


図 30 (a)右葉での VTQ、(b)左葉での VTQ による肝線維化診断能 右葉 VTQ の方が、診断能が高率である(文献 35 より引用)。

安定した収束超音波を送信させるためのコツとして、

- ①ROI は肝表面から 1-2cm 下げる
- ②プローブを肝表面に平行にあてる
- ③ROI より肝表面側に大きな脈管や space occupying lesion などの障害物がない様にする

D) Results (What does the value mean?)

*計測結果の信用度が低い場合、計測結果は X.XX m/s として表示される。

測定値 Vs 値は、慢性肝疾患においては線維化が進行すると共に高値になると報告されている。VTQ の測定感度は FibroScan とほぼ同等とする報告が多い 25, 28, 36。

Friedrich-Rust らによる C 型および B 型慢性肝炎での検討では、VTQ による肝硬変の診断能は、カットオフ値を 1.75m/s としたとき感度 81.8%、特異度 91.5%、陽性的中率 78.3%、陰性的中率 93.1%であった。F2以上の診断能はAUCで VTQ 0.82 (95%信頼区域 0.73-0.91)、FibroScan 0.84 (0.75-0.93)、FibroTest 0.82 (0.75-0.93)、APRI 0.75 (0.64-0.86) であり、FibroScan や血清マーカーとほぼ同等であるが、肝硬変 F4 の診断では VTQ 0.91 (0.84-0.98)、

FibroScan 0.91 (0.84-0.97) 、FibroTest 0.82 (0.73-0.92) 、APRI 0.76 (0.64.0.87) と、血清マーカーより VTQ や FibroScan が有用であった(図 31)²⁵。

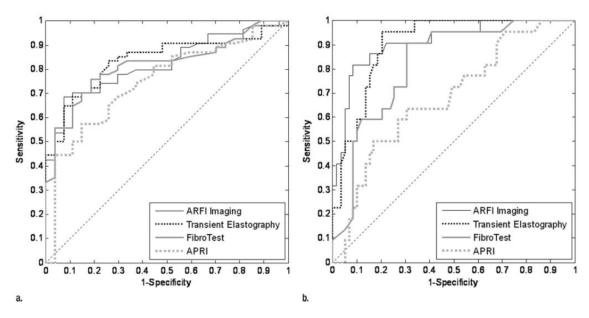


図 31 VTQ (ARFI Imaging)、FibroScan (Transient Elastography)、FibroTeast、APRI による F2 以上 (a) と F4 (b) の ROC 曲線(文献 25 より引用)

Sporea らによる C 型慢性肝疾患を対象にした 5 ヶ国の多施設研究では、信頼できる測定(VTQ では"X.XX"でないこと、FibroScan では valid が 60%以上かつ IQR が測定値の 1/3 以下と定義)は VTQ では 98.8%、FibroScan では 93.7%(p=0.003)で可能であった。 Vs 値は $F0:1.09\pm0.42$ m/s、 $F1:1.22\pm0.41$ m/s、 $F2:1.37\pm0.48$ m/s、 $F3:1.70\pm0.59$ m/s、 $F4:2.23\pm0.71$ m/s であり、各線維化ステージ間で有意差を認めた(図 41)。F1 以上の positive predictive value は 95.4%、F4 の negative predictive value は 93.7%と非常に高値であった(図 42)。F4 と F1 以上の診断能は、VTQ よりも FibroScan で高値であったが(AUROC F4:Fi FibroScan 0.932 vs. VTQ 0.885、p=0.01、F1 以上: 0.857 vs. 0.772、p=0.01)、F2 以上、F3 以上の診断能は同等であった(F2 以上: 0.818 vs. 0.813, p=0.77、F3 以上: 0.866 vs. 0.862, p=0.81.)。また alanine aminotransferase (ALT)値が、VTQ の測定値に影響を及ぼし、ALT 高値ほど肝線維化診断の cut-off 値が高値になることも明らかにした(図 43) 28 。

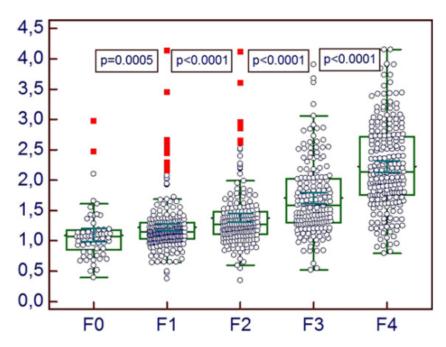


図 32 METAVIR Score による肝線維化と VTQ による肝硬度との関係 (文献 28 より引用)

Predictive value of LS evaluated by means of ARFI, for various stages of fibrosis.

Fibrosis	Cut-off (m/s)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	Positive predictive value – PPV (%)	Negative predictive value – NPV (%)	Accuracy (%)
$F \ge 1$	>1.19	0.779	69.9	80	95.4	16	70.4
$F \ge 2$	>1.33	0.792	69.1	79.8	87.3	56.1	72.6
$F \ge 3$	>1.43	0.829	74.8	81.5	76.3	79.8	78.2
F = 4	>1.55	0.842	84.3	76.3	53.1	93.7	77.9

A p-value < 0.05 was regarded as significant.

図 33 VTQ による肝線維化診断能(文献 28 より引用)

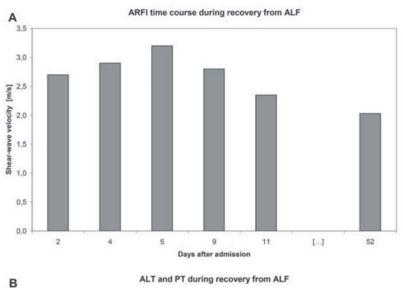
Fibrosis	$ALT \le ULN^* (n = 394)$	$ALT = 1.1 - 3 \times ULN# (n = 376)$	ALT > $3 \times \text{ULN} = (n = 94)$	p
F0-1	1.10 ± 0.35 (n = 156)	$1.23 \pm 0.26 (n = 101)$	1.42 ± 0.49 (n = 16)	*#: 0.003 *¤: 0.01 #¤: 0.18
F2-3	$1.40 \pm 0.49 \ (n = 160)$	$1.63 \pm 0.63 \; (n = 175)$	$1.61 \pm 0.47 \ (n = 43)$	*#: 0.002 *¤: 0.002
F4	$2.07 \pm 0.76 \; (n = 78)$	$2.31 \pm 0.64 \ (n = 100)$	$2.45 \pm 0.63 \; (n = 35)$	#¤: 0.36 *#: 0.02 *¤: 0.006 #¤: 0.13

A p-value < 0.05 was regarded as significant. *Patients with ALT < ULN. #Patients with ALT = 1.1 - 3 \times ULN. m Patients with ALT > 3 \times ULN.

図 34 ALT 高値例では Vs 値は有意に高値である(文献 28 より引用)

E)Limitations

過度な肥満では、十分な測定ができないことがある。また shear wave imaging に共通したことではあるが、 FibroScan 等と同様に急性肝障害や閉塞性黄疸等で肝硬度や Vs 値が上昇するため注意が必要である(図 35) $^{37,\,38}$ 。



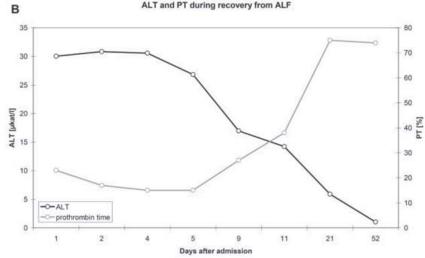


図 35 急性肝障害の回復と共に VTQ も低下する (文献 37 より引用)

安定した剪断波を発生させることができる深さでの測定が必須であり、ROI は 8cm までの深度に限られる。肝硬度測定は、肝表から 1-2cm の所に ROI を設けるため問題ないが、肝腫瘍の硬度を測定する際には、この深さが問題になることがある。

FiboroScan は高度腹水例での測定ができないが、収束超音波は腹水中も伝播可能であるため VTQ は腹水があっても測定可能である。

また、本技術は、厚生労働省の認証基準を、米国では FDA の基準を満たしてはいるが、本技術で用いられる超音波の送信波形や波連長が従来のものと大きく異なるため、その生体への影響については現時点では判断が難しく、ことに安全性が最も望まれる検査においては、さらに検討する必要がある。 また、造影剤を投与した場合は、マイクロバブルとその残存物が体内から消滅するまでに必要な時間を経過した後に十分注意して実施することが 推 奨 さ れ て い る (日 本 超 音 波 医 学 会 機 器 安 全 委 員 会

http://www.jsum.or.jp/committee/m and s/acoustic radiation.html).

これまでは弾性マップが表示されないことや、1回に1カ所の測定しかできなかったが、S3000で改善され Virtual Touch IQ (VTIQ)としてリニアプローブを用いて表在臓器に限定され発売された。しかし ROI の大きさの変更ができない点は課題として残る。さらに現時点では、コンベックスプローブは使用できない。今後の開発が期待される。

F) Recommendations

Bモードをみながら、任意の部位での剪断弾性波伝播速度を測定することができる手法である。それ以前に開発された FibroScan とは異なり、Bモードを用いる事で測定部をしっかりと捉えることができ、安定した測定結果が得られる。また、収束超音波は腹水中を伝播可能であるため、腹水貯留例であっても肝硬度測定が可能である。Bモード操作が可能なプローブを使用しているため、ルーチン検査に引き続き肝硬度測定に移ることができる。

2.2.1.2. ElastPQ (Philips)

A) Introduction

呼称: ElastPQ (エラスト・ピィ・キュゥ) (PQ: Point Quantification)

搭載機器:iU22 xMATRIX (iU22 エックスマトリックス) (iU: Intelligent Ultrasound)

ElastPQ は、音響放射圧 ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)を用い組織の硬さを 経皮的に測定する非侵襲的診断法である。

画像取り込みと同時に画面上に測定結果が表示される。測定結果は kPa または m/s の単位で表示され、平均値、中央値、標準偏差も表示される。(図 36)。

*計測結果の信用度が低い場合、計測結果は 0.00kPa として表示される。

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)をとして、弾性値 E[kPa]は、 $E=3\rho Vs^2$ の式によって計算される。

ROI は任意の場所にすることができるが深さは 8cm までである。

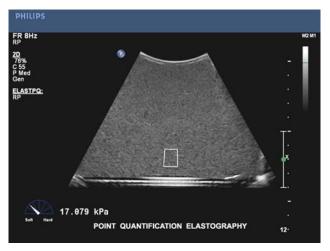


図 36. ファントムの測定例。弾性率は 17.079kPa.

B) Indication

- ①肝線維化の定量評価:びまん性肝疾患
- ②肝の腫瘍性疾患

C) Procedures (including Tips and Tricks)

- ①右肋間スキャンで肝臓を描出する。
- ②プローブを固定する (圧迫は最低限で)
- ③ROI を設定する:深度は 8cm まで。
- ④患者に息止めをしてもらう。(息止めが無理な場合、できる限り小さい呼吸をしてもらう)
- ⑤計測ボタン(Update)を押す。

⑥推奨は10箇所以上で測定し平均値を採用する。

肝右葉を対象として、右肋間からアプローチする。肝左葉は心臓の拍動の影響を受けるため測定が困難である。

腹圧を掛けないように息止めをする。

ROI の位置は、画像の中央部分(プローブ直下)での計測が望ましく、プローブ表面から $3 \sim 5 \text{cm}$ が理想的。

血管、壊死部、臓器の境界部、心拍動の影響を受ける部位(ex. 肝左葉)は避ける。

3 段階 (R1/RP/P1) の周波数の切り替えが可能である。深部を測定する場合は、周波数を下げると感度良く測定することが可能である。

D) Results (What does the value mean?)

·正常肝: 4kPa (2.5-4.7kPa, 1-1.5m/s)

• Mild: 7kPa (4.7-12.0kPa, 1.5-2.0m/s)

· Moderate-Severe : 12kPa (12.0-21.0kPa, 2.0-2.5m/s)

• Severe : >21kPa (>2.5m/s)

E) Limitations

- ・計測可能深度がある。
- ・呼吸・体動の影響がある。
- ・心臓の拍動の影響を受ける。
- ・検査者の技術依存がある。
- ・画像の端の方は、測定精度が低い。
- ・肋骨の側方音響陰影(lateral shadow)の影響を受ける。

F) Recommendations

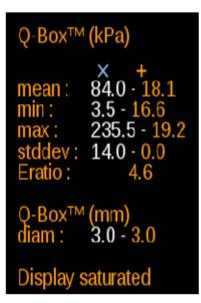
現時点では、まだ十分か研究結果の報告がなく、今後の研究の成果が期待される。

2.2.2. Shear wave elastography

2.2.2.1. ShearWave TM Elastography (SWE) (Super Sonic Imagine (SSI))

A) Introduction

プローブよりフォーカスされた超音波ビームを送信すると組織が後方に変位し、組織の復元力が横方向に伝播して行くことで shear wave(剪断波)が発生する.組織内の異なる深度に連続的に超音波ビームを送信することにより、円錐状の shear wave の波面が形成される。超音波の送受信をすべての振動子を使用して同時に行い、これを高速で繰り返すという Ultrafast imaging TM という手法を用いて shear wave の伝播速度を測定し、マッピングした動画像として表示する。マッピングは、走査線上でドプラによる位相の変化速度から shear wave の移動速度を算出することにより 2 次元画像として表示する。SWE のキャプチャに用いられるのは、肝臓の場合 3,000 フレーム/秒の Ultra Fast TM Imaging である。組織弾性 E と shear wave の伝播速度 c の関係は、 $E = 3pc^2$ (p は組織密度)で表すことができる。Shear wave の伝播速度は硬い組織中では速く、軟らかい組織中では遅い。その速度から組織弾性の値を計算できる。結果は、キロパスカル単位(kPa)あるいは速度単位(m/s)で表示することが可能である。弾性値あるいは速度はカラーコードに変換され、リアルタイムに B モード画像と重ねカラーマップとして表示される。



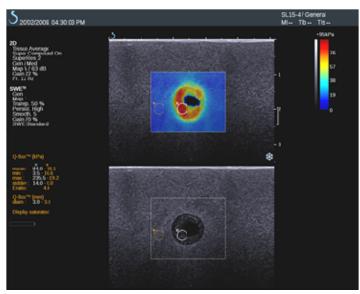


図 37. ファントムでの SWE

任意の ROI(Q-Box)を設定することにより、その場所の shear wave の伝搬速度や弾性値を表示できる。同時に ROI を構成しているピクセルの弾性の最小値、最大値、偏差値、Q-Boxの大きさなどが表示される。

B) Indication

肝線維化診断 39-42 や、肝移植後の拒絶反応や肝炎の再燃の診断 43 などの報告がある。 肝腫瘍性病変の診断や肝腫瘤の局所治療範囲の評価などへの応用の可能性も検討されている。

- C) Procedures (including Tips and Tricks)
- ① SC6-1 コンベックスプローブの Abdominal アプリケーションを選択する。
- ② 対象部位を画面の中央に表示する。
- ③ SWE スイッチを押す。
- ④ ROI を任意のサイズ・部位に調整する。
- ⑤ SWE カラーマップが安定したところでフリーズを押す。
- ⑥ 良好なフレームを選択し、Q-Box (計測ツール) 測定前にハードディスクに保存する。 Raw date 保存ができるため、一度保存した画像は後でカラーマッピングのレンジ調整や Q-Box 測定が可能である。
- ⑦ 必要に応じてカラーマッピングのレンジ調整を行う。
- ⑧ Q-Box を使用して ROI 内の任意の位置の弾性値や剪断波伝播速度を測定する。

ROIの大きさ、深さ

カラー表示される ROI の大きさは可変であるが、最大 3cm×3cm である。深さも可変であり、断層面内の任意の場所に設定できる。

8cm より深い部位や画像の両端の近くに ROI を置いた場合は、測定結果の信頼性が低くなる。

検査のコツ

- ・右肋間走査で肝右葉の SWE 測定を推奨する。肝左葉は心拍による動きの影響を受けるため、右葉と比較して測定が難しい。また、プローブによる過度な圧迫を避けるために圧迫の影響を受けにくい肋間走査を推奨する。
- ・Shear wave の検出に超音波を用いるため、SWE モード遷移前にアーチファクトが少なく明瞭な B モード画像を描出する。
- ・組織の動きによる影響を受けるため、SWE モード遷移後はなるべくプローブを動かさないようにし、患者に数秒程度呼吸を止めてもらう。
- ・深部減衰の影響を受けやすいときは、Bモードの周波数を下げて観察する。

D) Results (What does the value mean?)

SWE は、発生させた shear wave の伝播速度を計測し、これをヤング率(E)に換算して表示している。ヤング率 (E) と shear wave の伝播速度(c)の関係は、 $E=3 \rho c^2$ (ρ) は組織密度(ρ)として、組織弾性を計測する体内の臓器や

組織の密度を代入すべきであるが、SWE では体内の組織密度は水の密度(1,000kg/m³)に近いという前提に基づき、この値を代入してヤング率を求めている。すなわち SWE は定量的な評価が可能ではあるが、表示されるヤング率は、組織密度が一定であるという前提に基づいて計算されていることを理解した上で、使用する必要がある。FDA では、速度表示(m/s)のみ認可しているが、その他の地域では、kPa 表示と m/s 表示の両方で表示することができる。測定値の最大値は 300kPa (10m/s)である。

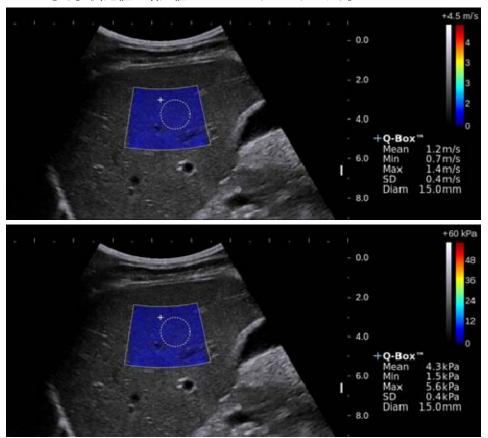


図 38. 正常肝のエラストグラフィ

カラーマッピングはピクセル毎の剪断波の伝搬速度を測定し表示したものである(上段)。 それを弾性率に換算して表示することも可能である(下段)。計算式は本文中。この症例では、剪断波の伝搬速度の平均は 1.2m/s であり、それを弾性率に換算すると 4.3kPa となる。

1) 肝線維化診断

Baveらの報告によると、肝生検による肝線維化のstage診断と、本法によるヤング率の測定結果との相関が報告されている (図39) 39 。 \geq F2、 \geq F3、F4の線維化診断におけるAUROCは、FibrooScanでは0.846、0.857、0.940であったが、SWEでは0.948、0.962、0.968と高値であった (図41) 39 。

Ferraioliらの報告でも \ge F2、 \ge F3、F4の線維化診断におけるAUROCは、0.92、0.98、0.98と高値であった(図42) 40 。

Bave らの報告によると、FibroScan と SWE の測定値は同一ではないが、Shear wave spectroscopy で SSI のデータを処理し FibroScan の剪断波と同じ 50Hz での値に変換した ところ SSI(c)と FibroScan(d)の値はほぼ同じ値が得られた(図 43)。不均一性を $\tau = \frac{\rho}{E}$ と 定義したところ、F0-1 では 14.24%、F2 16.63%、F3 17.62%、F4 19.29%と線維化の進行 に伴い増加する傾向を認めた(図 44) 39 。

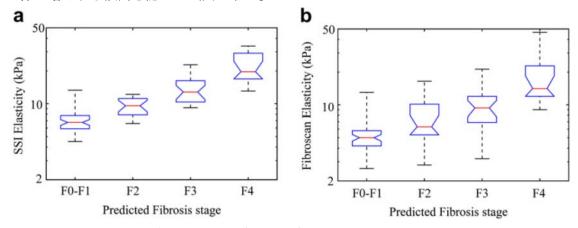
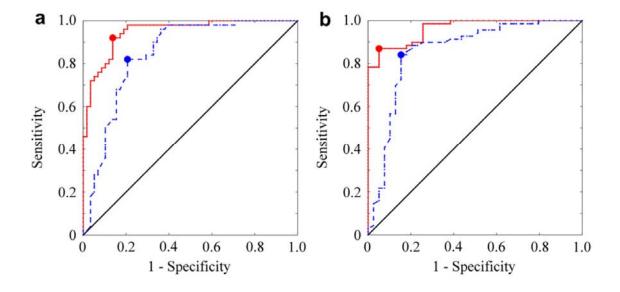


図 39. 肝生検による肝線維化診断と a) SSI、b) FibroScan との比較(文献 39 より引用)



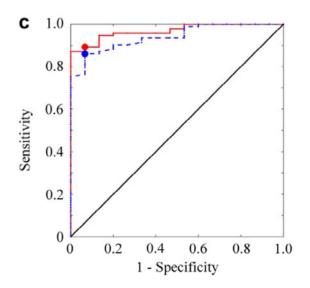


図 40. SSI と FibroScan による肝線維化診断能の比較 A. \geq F2、B. \geq F3、C. F4 の診断能は、FibrooScan では 0.846、0.857、0.940 であったが、 SSI では 0.948、0.962、0.968 と高値であった。(文献 39 より引用)

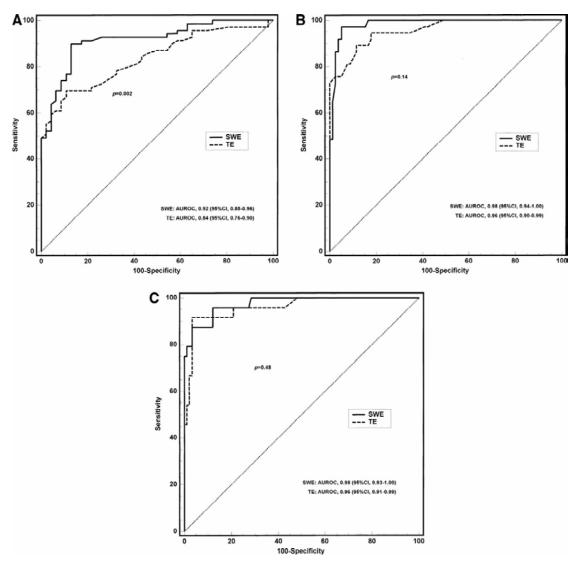


図 41. C 型慢性肝炎の肝線維化診断における SWE と FibroScan (TE)との ROC 曲線の比較

(A) F0-F1 versus F2- F4 (>F2)、(B) F0-F2 versus F3-F4 (>F3)、 and (C) F0-F3 versus F4 (F = 4). (文献 40 より引用)

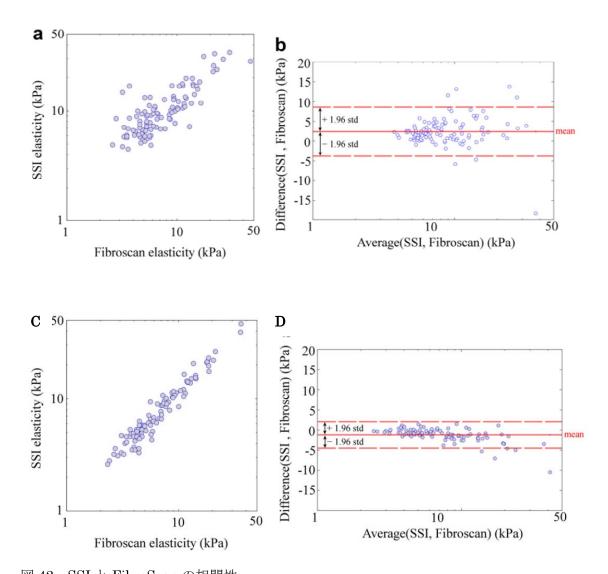


図 42. SSI と FibroScan の相関性 SSI(a)と FibroScan(b)の値は、同一ではない。しかし、Shear wave spectroscopy で SSI のデータを処理し FibroScan の剪断波と同じ 50Hz での値に変換したところ SSI(c)と FibroScan(d)の値は良好な相関が得られる(文献 39より引用)。

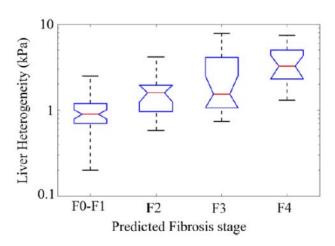


図 43. 不均一性と線維化との比較

不均一性を $\tau = \frac{\rho}{E}$ と定義したところ、F0-1 では 14.24%、F2 16.63%、F3 17.62%、F4 19.29% と線維化の進行に伴い増加する傾向を認めた。 (文献 39 より引用)

2) 占拠性病変

肝腫瘍を非腫瘍部との違い、あるいは腫瘍内部の homogeneity や heterogeneity をからマッピングから相対的な評価を行えると共に、Q-Box を使用して ROI 内の任意の位置の弾性値や剪断波伝播速度という絶対値を測定する事が可能である。

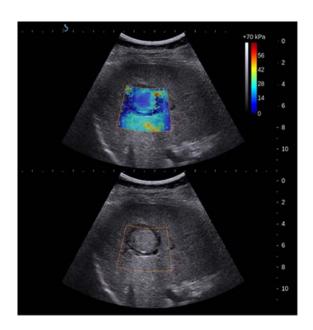


図 44. 肝細胞癌のエラストグラフィ

中央部は 12kPa と弾性が低く、被膜部は更に低い。非腫瘍部は 30kPa と肝硬変レベルの硬 さである。硬さ分布を知ることができる。

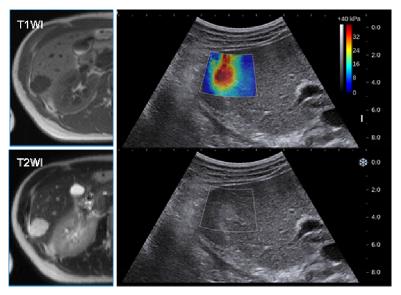


図 45. 典型的な海綿状血管腫のエラストグラフィ

腫瘍中心部は 42kPa と高い弾性を示し、柔らかい肝臓 (5.5kPa) に、固い腫瘍があるよう に見える。血管腫の粘弾性が高くなっていることが確認できる。

E) Limitations

- ・肝左葉など肋弓下走査での測定については、心拍の動きによる影響を受けるため、正し い測定ができない場合がある。
- ・音響出力との関連もあり、測定可能深度に限界があり、病変が深い位置に存在する場合 や肝表面など浅い場合は、計測できないケースがある。
- ・ROIが 3cm×3cm なので大きな結節は、ワンスキャンで評価困難である。
- ・製品化されてからそれほど経っていない新しい技術のため、世界的にも論文等のエビデンスが少なく、診断基準が確立されていない。
- ・鬱血の影響を受けることが報告されている44が、原理的には炎症や黄疸の影響も受ける。

F) Recommendations

Shear wave の伝搬速度を定量的に測定し、それを 2 次元のマッピングで表示できる。マッピングができるため、びまん性肝疾患では伝搬速度の不均一分布を見ることができる。まだら脂肪肝や、Budd-Chiari 症候群などで、区域性に弾性が異なる場合などはとくに有用である。

占拠性病変では腫瘍内、腫瘍周辺の弾性の変化を知ることができる。これにより肝占拠 性病変の鑑別診断やラジオ波焼灼療法などの局所治療の焼灼範囲の評価への応用について 検討されている。

2.2.3. Transient elastography

2.2.3.1. FibroScan® (Echosens)

A) Introduction

肝臓の弾性は肝線維化と正の相関があるとされる。FibroScan®は、専用プローブによって発生された単回の剪断波が肝を伝搬する速度を計測することによって、肝の弾性値を測定する 45,46 。体表から肝臓に向けてプローブ先端の振動により発生した低周波弾性波を送ると、その振動は皮膚を通じて脂肪組織に入り肝に伝播する。この振動の進行を超音波で追跡し、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)をとして、弾性値 E[kPa]は、以下の式によって計算される。

$$E = 3\rho Vs^2$$

測定部位は体表から 25mm から 65mm の範囲で、最低 20mm 計測できれば数値化される(図 46A-C)。

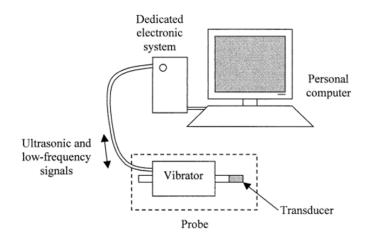


図 46A. FibroScan®の原理 剪断波発生装置兼超音波プローブ (文献 45 より引用)

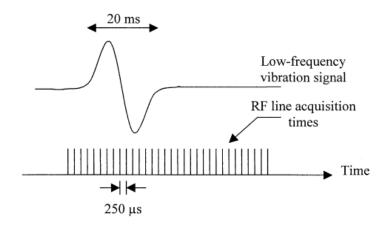


図 46B. FibroScan®の原理

20ms の単回の剪断波の伝搬速度を 4000Hz の超音波を用いて測定する (文献 45より引用)

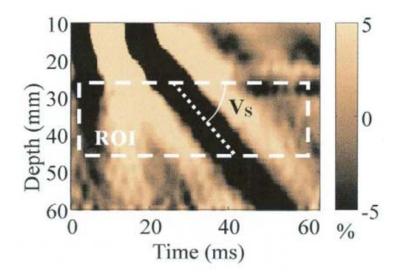


図 46C. FibroScan®の原理 Vs が剪断波伝搬速度に相当する (文献 45 より引用)

B) Indication

慢性肝疾患患者あるいは、慢性肝疾患が疑われる患者において肝線維化の評価が必要な場合に適応となる。例えば、C型慢性肝炎においては、副作用を伴う治療の可否の検討には、肝線維化の評価が不可欠であり、線維化進行例では、積極的治療が推奨される 46·50。あるいは、定期的に測定を行うことによって線維化の進展スピードの推定も可能である 51·54。また、肝弾性値は、食道静脈瘤のスクリーニングが必要な患者の絞り込みにも有用である 55·57。その他にも B型肝炎 58,59、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎 60,61、や原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎といった自己免疫性肝疾患 62,63、HCV-HIV 共感染例 64 等においても有用性が報告されている。あるいは、移植後の肝臓における門脈圧亢進症の程度を評価する事も可能である 65,66。また、極めて低侵襲かつ短時間で終了する検査であるため、例えば糖尿病外来の慢性肝疾患スクリーニングなどにも用いることができると考えられる 67,68。

C) Procedures (including Tips and Tricks)

食後は、肝弾性値が上昇するという報告があり、原則として絶食下に行う 69。右上肢を挙上し肋間を広げ、中腋窩線の肋間に FibroScan®のプローブを皮膚に垂直にあて適当な圧力を加える。画面に表示される pressure indicator を見ながら胸壁に加える圧力を調整し、スイッチを押して低周波を発生させる。これにより軽い衝撃が肝内に伝わり、その伝播速度を超音波で計測し、その速度から弾性値が算出され、表示される(図 47)。

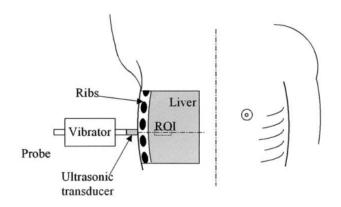


図 47. FibroScan®による測定 通常右肋間から測定する(文献 45より引用)

肝の位置は、個人差があるためあらかじめ B モード超音波等で肝の位置を確認しておくことが望ましい。また、できるだけ肝の厚みが大きい肋間を選択する。熟練すれば M モードでも適切な肋間かは判別可能である。中腋窩線上の肋間の真ん中、胸壁に対してできるだけ垂直にプローブをあてることによって、骨の影響を取り除く。呼吸停止下に行った方が測定のバラツキは少ない 70。測定がうまくできないとエラーが表示される。少なくとも 10 回の有効な測定を行い、中央値と四分位範囲を得る。測定施行回数に対して測定可能であった回数が 60%未満の場合、四分位範囲/測定中央値が 0.3 を越える場合は、測定値の信頼性が低いので、臨床判断に採用しないことが望ましい。

D) Results (What does the value mean?)

測定値は、弾性率[kPa]で表される。高いほど肝が変形しにくく、つまり線維化が進行していると解釈される。報告及び対象とする疾患によって多少の違いはあるが、おおよそ7kPa以上を有意な線維化あり、12.5-15kPa以上を肝硬変と解釈する(図 48) 45 。これまでの報告をまとめた meta-analysis 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(同 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(同 0.81-0.96)、特異度は0.85(0.81-0.87)と推定された(図 49A、B) 71 。測定値の上限は75kPa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、15kPa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(図 50、51) 72 73 。一方、急性肝炎、黄疸、鬱血肝など肝の弾性が線維化以外の要因で上昇している場合でも、測定値は高値を示すため注意が必要である(図 52-55) $^{19-22}$, 74 , 75 。

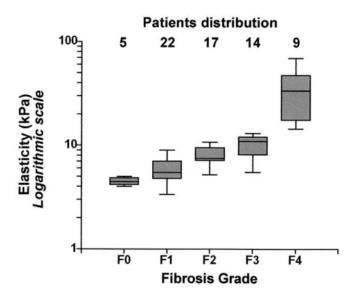


図 48. 肝生検による肝線維化の程度と肝弾性値の関係(文献 45 よ引用)

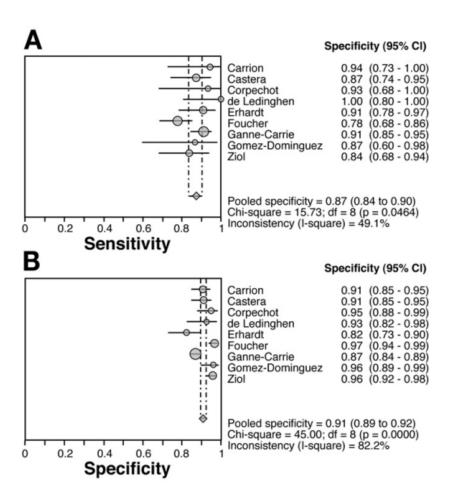


図 49A. 既報 9 論文の meta-analysis 肝硬変を検出する場合の感度は、0.87(95%信頼区

間: 0.84-0.90)、特異度は 0.91 (同 0.89-0.92)と推定される。(文献 71 より引用)

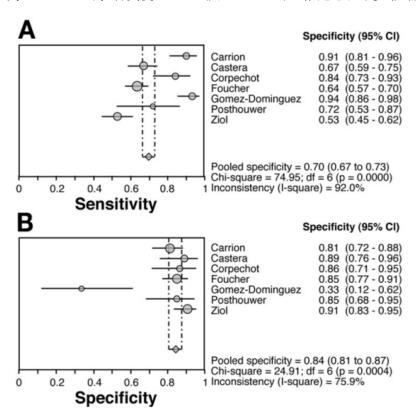


図 49B. 既報 9 論文の meta-analysis F2-4 の有意な線維化を検出出来る感度は、0.91(95% 信頼区間:0.81-0.96)、特異度は0.85(同 0.81-0.87)と推定された。(文献 71 より引用)

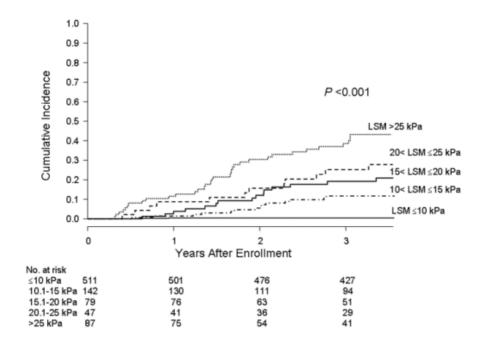


図50. C型肝炎における肝弾性値と発癌リスクの関係(文献72より引用)

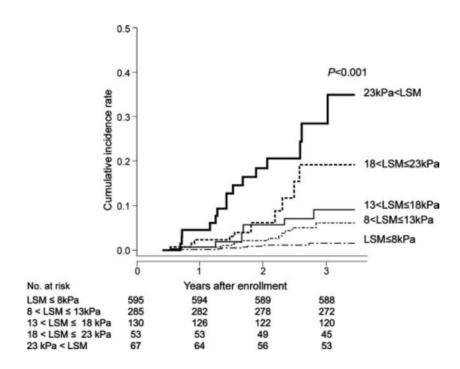


図 51. B型慢性肝炎における肝弾性値と発癌リスクの関係(文献 73より引用)

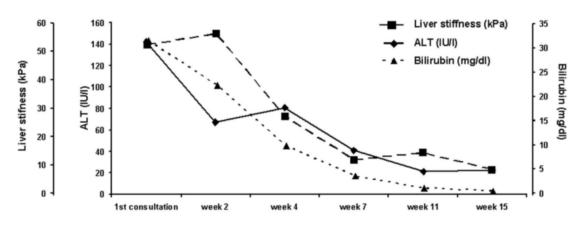


図 52. ニトロフラントインによる薬物性肝障害における ALT、ビリルビン、肝硬度の推移 (文献 73 より引用)

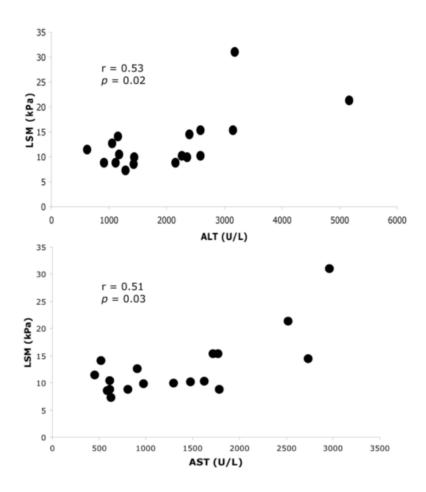


図 53 急性ウイルス性肝炎での肝硬度とトランスアミナーゼとの関係(文献 19より引用)

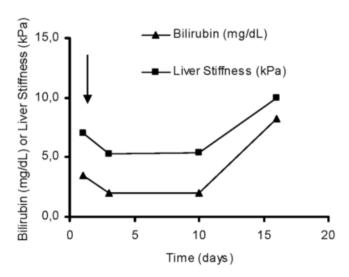


図 54. 閉塞性黄疸でのビリルビンと肝硬度の推移(文献 21 より引用)

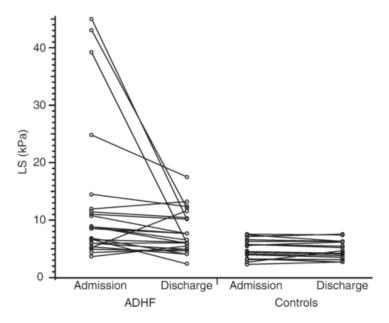


図 55. 急性鬱血性心不全 (acute decompensated heart failure (ADHF)) とコントロール での肝硬度の比較。急性鬱血性心不全では加療で肝硬度は改善する。(文献 ²²より引用)

E) Limitations

測定困難例は、おおよそ 5%存在すると考えられている 76-78。測定領域の肝表に腹水が存在する場合は測定できない。また、肝脂肪・肥満例では、測定値の再現性が低下することが報告されている 79。肝弾性値と肝線維化の程度の比例関係が背景肝疾患によって異なる事が知られている 80。肝硬度は炎症・黄疸・鬱血などの影響で高値を示すため、肝線維化を正しく判断できない場合がある 21, 22, 75。再生結節の径が大きい肝硬変では、線維化の程度を過小評価する場合がある 81。また、高度肥満者では体表から肝までの距離が長くなるため、測定困難になる。高度肥満者を対象とした専用プローブが開発され、海外では実用化されている 82,83。

F) Recommendations

肝の Elastography としては最も普及しているため、validation のデータも豊富であり、 実臨床における信頼性は高い。

慢性肝疾患の一次スクリーニングや経過観察に推奨される。

病態によっては測定値が肝線維化を反映していない場合があり、限界を熟知して使用する必要がある。

引用文献

- 1. Matsumura T, Shiina T, Oosaka T, et al. Development of Real-time Tissue Elastography. MEDIX 2004;41:30-35.
- 2. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. Intervirology 2008;51 Suppl 1:27-33.
- 3. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, et al. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. Intervirology 2010;53:76-81.
- 4. Fujimoto K, Wada S, Oshita M, et al. Non-invasive evaluation of Hepatic Fibrosis in patients with Choronic Hepatitis C using Elastography. MEDIX 2007;Suppl.:24-27.
- 5. 藤本研治, 加藤道夫, 外村明子, et al. Real-time Tissue Elastography を用いた肝線維化の非侵襲的評価法. ~Liver fibrosis index (LF Index) による stage 判定. 肝臓2010;49:539-541.
- 6. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, et al. Liver fibrosis in patients with chronic C: noninvasive of hepatitis diagnosis by real-time tissue means elastography-establishment of the method for measurement. 2011;258:610-7.
- 7. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2011;46:350-8.
- 8. Fujimoto K, Kato M, Kudo M, et al. Novel Image Analysis Method using Ultrasound Elastography for Non-invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. Oncology 2013;84 (supple 1):3-12.
- 9. Yada N, Kudo M, Morikawa H, et al. Assessment of Liver Fibrosis with Real-time Tissue Elastography in Chronic Viral Hepatitis. Oncology 2013;84 (suppl 1):13-20.
- Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. Hepatology 2012;56:1271-8.
- 11. Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. Radiology 2011;261:960-8.
- 12. 外村明子, 脇康治, 飯村隆志, et al. Strain Histogram 計測機能の開発と肝臓領域への臨床応用. MEDIX 2011;54:37-41.
- 13. Saftoiu A, Gheonea DI, Ciurea T. Hue histogram analysis of real-time elastography images for noninvasive assessment of liver fibrosis. AJR Am J Roentgenol 2007;189:W232-3.
- 14. Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, et al. Real time elastography for noninvasive

- diagnosis of liver fibrosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16:463-7.
- 15. Ferraioli G, Lissandrin R, Filice C. Real-time tissue elastography in the assessment of liver stiffness. Hepatology 2012.
- 16. Shiina T, Maki T, Yamakawa M, et al. Mechanical Model Analysis for Quantitative Evaluation of Liver Fibrosis Based on Ultrasound Tissue Elasticity Imaging. Japanese Journal of Applied Physics 2012;51:07GF11 1-8.
- 17. Wang J, Guo L, Shi X, et al. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. Eur J Radiol 2012;81:e31-6.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. AJR Am J Roentgenol 2007;188:758-64.
- 19. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47:380-4.
- 20. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, et al. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology 2008;47:592-5.
- 21. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology 2008;48:1718-23.
- 22. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. Radiology 2010;257:872-8.
- 23. Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Hepatic elasticity in patients with ascites: evaluation with real-time tissue elastography. AJR Am J Roentgenol 2011;196:W766-71.
- 24. Shuang-Ming T, Ping Z, Ying Q, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse imaging in the differential diagnosis of benign and malignant liver lesions. Acad Radiol 2011;18:810-5.
- 25. 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.
- 26. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1074-84.
- 27. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. Liver Int 2010;30:538-45.

- 28. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. Eur J Radiol 2012;81:4112-8.
- 29. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology 2010;256:640-7.
- 30. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2011;55:666-72.
- 31. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. Eur J Radiol 2012;81:e325-31.
- 32. Guzman-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. Eur Radiol 2012;22:2525-32.
- 33. 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 2012.
- 34. Ye XP, Ran HT, Cheng J, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. J Ultrasound Med 2012;31:1245-53.
- 35. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol 2011;46:705-11.
- 36. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan((R)). J Gastroenterol 2011;46:1238-48.
- 37. Karlas TF, Pfrepper C, Rosendahl J, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in acute liver failure: necrosis mimics cirrhosis. Z Gastroenterol 2011;49:443-8.
- 38. Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. Med Ultrason 2011;13:135-40.
- 39. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients.

- Ultrasound Med Biol 2011;37:1361-73.
- 40. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. Hepatology 2012;56:2125-33.
- 41. Ling W, Lu Q, Quan J, et al. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. Eur J Radiol 2013;82:335-41.
- 42. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. J Hepatol 2013.
- 43. Yoon JH, Lee JY, Woo HS, et al. Shear wave elastography in the evaluation of rejection or recurrent hepatitis after liver transplantation. Eur Radiol 2013.
- 44. Wang HK, Lai YC, Tseng HS, et al. Hepatic venous congestion after living donor liver transplantation: quantitative assessment of liver stiffness using shear wave elastography--a case report. Transplant Proc 2012;44:814-6.
- 45. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003;29:1705-13.
- 46. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128:343-50.
- 47. Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. Hepatology 2005;42:838-45.
- 48. 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.
- 49. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2006;44:686-693.
- 50. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol 2007;102:2589-600.
- 51. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835-47.
- 52. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated

- interferon alpha-2b and ribavirin. Antiviral Res 2009;83:127-34.
- 53. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. Hepatol Res 2011;41:1178-88.
- 54. Martinez SM, Foucher J, Combis JM, et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. PLoS One 2012;7:e47715.
- 55. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. J Hepatol 2006;45:230-5.
- 56. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. Hepatology 2007;45:1290-1297.
- 57. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. J Hepatol 2012;56:696-703.
- 58. Fung J, Lai CL, But D, et al. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management. Am J Gastroenterol 2008;103:1421-6.
- 59. Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. Am J Gastroenterol 2008;103:3071-81.
- 60. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006;55:403-8.
- 61. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2008;49:1062-8.
- 62. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118-24.
- 63. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:441-7.
- de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:175-9.
- 65. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, et al. Transient elastography for diagnosis of

- advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1791-8.
- 66. Carrion JA, Torres F, Crespo G, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. Hepatology 2010;51:23-34.
- 67. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606-13.
- 68. Casey SP, Kemp WW, McLean CA, et al. A prospective evaluation of the role of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in type 2 diabetes without overt liver disease. Scand J Gastroenterol 2012;47:836-41.
- 69. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. Liver Int 2009;29:1500-6.
- 70. Boursier J, Konate A, Gorea G, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1263-9.
- 71. 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;5:1214-20.
- 72. 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;49:1954-61.
- 73. 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;53:885-94.
- 74. 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;14:360-9.
- 75. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. J Hepatol 2010;52:206-10.
- 76. Foucher J, Castera 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;18:411-2.
- 77. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. J Hepatol 2007;46:628-34.

- 78. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology 2010;51:828-35.
- 79. 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 2007;56:968-73.
- 80. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960-74.
- 81. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. Hepatology 2006;44:1511-1517.
- 82. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. J Hepatol 2012;56:564-70.
- 83. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2012;107:1862-71.