

〈原著論文〉

非アルコール性脂肪性肝疾患における Shear Wave Elastography (SWE) と肝線維化マーカーの 組み合わせによる肝線維化診断の予測の検討

浦田 矩代¹⁾, 川中 美和¹⁾, 石井 克憲¹⁾, 谷川 朋弘¹⁾, 西野 謙¹⁾, 末廣 満彦¹⁾,
笹井 貴子¹⁾, 春間 賢¹⁾, 中村 純²⁾, 眞部 紀明²⁾, 河本 博文¹⁾

1) 川崎医科大学総合内科学2,
2) 同 検査診断学 (内視鏡・超音波)

抄録 非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) の中から予後の悪い線維化が進展した非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis : NASH) を非侵襲的診断法にて拾い上げることが重要である。今回、バイオマーカーや shear wave elastography (以下 SWE) を組み合わせた非侵襲的診断における肝線維化進展症例の診断能の向上について検討を行った。肝生検および SWE を施行し、肝線維化マーカーを測定した NAFLD 患者140名を対象とし、SWE 値と肝線維化マーカーの測定を行い線維化進展例 (stage3以上) の診断の拾い上げについて検討した。各種線維化マーカーは stage3-4の線維化進展例で有意に上昇を認め、SWE においては stage2の段階から上昇し、他の線維化マーカーより早い段階から NASH の線維化の診断ができた。SWE, IV型コラーゲン7S, WFA+M2BP, P-III-P, ヒアルロン酸, FIB4 index における stage3以上の AUC はそれぞれ0.86, 0.83, 0.79, 0.75, 0.75, 0.77であった。さらに SWE と線維化マーカーを組み合わせたと、AUC はそれぞれ0.92, 0.88, 0.86, 0.88, 0.88で診断能の上昇を認めた。特に SWE と IV型コラーゲン7S の診断能が最も優れていた。NASH における SWE は簡便に線維化進展の診断が可能であり、バイオマーカーを組み合わせること肝線維化診断能が上昇した。以上より線維化の軽度な NASH 症例や非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver : NAFL) を識別し、肝生検を減少させる可能性があり、NAFLD の予後の改善に繋がると思われた。

doi:10.11482/KMJ-J202046055 (令和2年9月23日受理)

キーワード : Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 肝線維化, Shear wave elastography (SWE), FIB4 index, IV型コラーゲン7S

はじめに

近年、本邦においても過栄養、運動不足の増加とともに、肥満や脂肪肝の急増を認め、男性では31%、女性では17%が非飲酒者 (非アルコール性) の脂肪肝といわれている¹⁾。また、

非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) のうち約25%が非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis : NASH) いわれており、その約25%が肝硬変、そして2-3%が肝細胞癌 (Hepatocellular

別刷請求先

川中 美和

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合医療センター総合内科学2

電話 : 086 (225) 2111

ファックス : 086 (232) 8343

Eメール : m.kawanaka@med.kawasaki-m.ac.jp

carcinoma: HCC) へと進展していくことが明らかにされている²⁻⁴⁾。しかしながら、NASHは肝硬変やHCCになっても無症状であることが多く、食道静脈瘤破裂やHCCが進行して肝硬変やHCCにはじめて気がつくことが少なくない。また、近年ではHCCの原因疾患として非B非C型のHCCが急増しており⁵⁾、NAFLDや糖尿病関連肝癌の増加が推測されている。

近年NAFLDの予後には肝線維化が重要であるという報告が多数されており、肝線維化は心血管イベントのリスクになるだけでなく、全死亡に関連することまで報告されてきている^{3, 6-8)}。肝線維化は肝生検を行うことにより診断できるが、すべてのNAFLD症例や糖尿病症例すべてに侵襲的な肝生検を行うことは医療経済上困難である。さらには急増するNAFLDに対して、肝臓専門医もすべてのNAFLD症例を対応することができない。そこで腹部画像検査Shear Wave Elastography (SWE) や肝線維化マーカーの測定を行い、それらの組み合わせにより非侵襲的に線維化進展例を診断する工夫の検討をした。

対象と方法

対象は2016年4月から2018年8月に川崎医科大学総合医療センターで肝生検検査と同時にSWEと肝線維化マーカーの測定を行ったNAFLD 140例(男性65例, 女性75例), 年齢59(20-84)歳を対象とした(表1)。NAFLDの診断は腹部超音波検査などの画像検査で脂肪肝を認め、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害を除外し、飲酒量は男性30g/日、女性20g/日未満とした。これらの症例にSWEと同時に肝線維化マーカーなど(IV型コラーゲン7S, WFA+M2BP, P-III-P, ヒアルロン酸, FIB4 index⁹⁻¹¹⁾)を測定し、SWEとこれら肝線維化マーカーの関連を検討した。また、さらにSWEとこれら肝線維化マーカーを組み合わせることにより肝線維化進展例を拾い上げる非侵襲的診断法について検討した。肝線維化進展はStage3以上で予後が悪いた

め、Stage0~2とStage3以上で区分した。

SWEの測定法

SWEの測定は超音波診断装置キヤノンメディカルシステムズ社製Aplio500™ Ver.6を使用し3.75 MHzコンベックスを用いた。装置設定は、視野深度11 cm, フォーカス約4 cm, ROIの大きさ約3 cm × 3 cm(深度により変動あり)とし、計測ROIを直径1 cmに設定した。測定部位は右肋間走査でS5~S8領域、肝表面近くで多重反射の影響を受けない部位にROIの上端を設定し、ROI内に太い血管がない部位とした。測定回数はワンショット3~4回で2部位を計測し、剪断速度(m/s)の中央値を測定値とした。SWE測定値の信頼性については、装置保存画像でROIおよびその中の信頼性が高いと思われる部分をマニュアルトレースして面積を求め、信頼域の割合を算出した。

NAFLDの組織学的診断はNASH Clinical Research NetworkにおけるNAS分類を用い、小葉の炎症(0-3)、脂肪化(0-3)、肝細

表1 NAFLD患者の背景因子

年齢(歳)	59(18-84)
性別(男性/女性)	65/75
BMI(kg/m ²)	27.0(18.7-49.7)
SWE(m/sec)	1.47(1.13-2.27)
SWE(kpa)	6.5(3.7-16)
ステージ, 0/1/2/3/4	14/30/32/54/10
グレード, 0-1/2/3	71/56/13
線維化, 0/1/2/3	2/53/71/14
NAS, 0-4/5-8	73/67
ALT(IU/l)	40(8-290)
AST(IU/l)	34(14-16.6)
γ-GTP(IU/L)	48(13-366)
T-Bilirubin(mg/dl)	0.8(0.3-2.6)
総コレステロール(ng/dl)	195(121-317)
アルブミン(g/dL)	4.2(3.1-5.4)
血小板数(10 ⁴ /ug)	19.6(8.6-38.3)
HOMA-IR	2.9(0.3-35.7)
血清鉄(ug/dl)	115(16-295)
フェリチン(ng/dl)	117(1.7-619)
P-III-P(U/ml)	0.6(0.28-1.7)
IV型コラーゲン7S(ng/ml)	4.8(2.2-9.1)
ヒアルロン酸(ng/ml)	39.5(9-479)
WFA+M2BP(C.O.I)	0.63(0.13-3.14)
FIB4 index	1.6(0.31-7.27)

胞風船様変性 (0 - 2)^{12, 13)}, また肝線維化ステージは Brunt's criteria を用いて検討した.

統計ソフトは JMP software version 13.2 (SAS, USA) を使用した. 統計解析では, SWE と線維化 Stage の比較は, Tukey-Kramer の HSD 検定による多重比較を行った. 肝線維化進展を目的変数として SWE 単独, 各肝線維化マーカー単独と, SWE に各肝線維化マーカーを加えた logistic 回帰モデルから Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線) の作成と Area under the curve (AUC) の算出を行い, 各モデルの AUC を 2,000 回 bootstrap 法で比較した. 尚, SWE と各線維化マーカーを組み合わせによる肝線維化診断能の比較では, 各マーカーの実測値による多変量 logistic 回帰分析で算出した cut off 値を用いて, ROC 曲線, AUC, 感度, 特異度の算出を行った. すべての変数に欠損値はなかった. また, SWE と IV 型コラーゲン 7S の組み合わせによる肝線維化予測式は, 多変量 logistic 回帰分析から計算された logistic 回帰式を用い, AUC の比較から選択された最適予測モデルの感度, 特異度がそれぞれ 90% となる Cut off 値での陽性的中率, 陰性的中率を検討した.

なお, 本研究はこの研究は 1975 年のヘルシンキ宣言に基づいたものであり, 川崎医科大学倫理委員会で承認され, また被験者からインフォームドコンセントを得て実施した (承認番号 3863). また, 著者および共著者の利益相反はない.

結果

SWE と肝線維化マーカーにおける肝線維化進展例の診断の検討

SWE における cut off 値は線維化 stage0 : 1.42 m/s, stage1 : 1.42 m/s, stage2 : 1.46 m/s, stage3 : 1.52 m/s, stage4 : 1.69 m/s と線維化の上昇とともに上昇した. stage0 と 1 の線維化 stage ではほぼ差がなく, stage2 の段階から上昇していた (図 1).

Stage3 以上の NASH を拾い上げるための

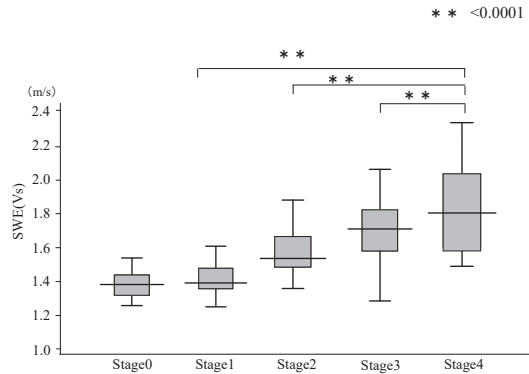


図 1 線維化ステージと剪断速度の関係

SWE は stage0 と 1 ではほぼ差がなく, stage2 の段階から上昇し, stage の上昇とともに上昇した.

SWE, 肝線維化マーカーなど (IV 型コラーゲン 7S, WFA+M2BP, P-III-P, ヒアルロン酸, FIB4 index) の cut off の検討を行った (図 2). SWE では AUC 0.86, cut off 1.44, 感度 70.3, 特異度 88.2, 陽性的中率 83.3%, 陰性的中率 77.9% であった. IV 型コラーゲン 7S では AUC 0.83, cut off 4.8, 感度 57, 特異度 90, 陽性的中率 76.0%, 陰性的中率 69.5% であった. WFA+M2BP においては AUC 0.79, cut off 0.84, 感度 61.5, 特異度 88, 陽性的中率 84%, 陰性的中率 69.2% であった. P-III-P においては AUC 0.75, cut off 0.7, 感度 47, 特異度 88.5, 陽性的中率 71.4%, 陰性的中率 73.0% であり, ヒアルロン酸においては AUC 0.75, cut off 52, 感度 50, 特異度 78, 陽性的中率 64.0%, 陰性的中率 50.0%, FIB4 index では AUC 0.77, cut off 1.97, 感度 59, 特異度 84, 陽性的中率 76.0%, 陰性的中率 70.1% であった.

SWE と肝線維化マーカーの組み合わせの検討

さらに詳細に tage3 以上の NASH を拾い上げるための向上のため SWE と肝線維化マーカーなど (IV 型コラーゲン 7S, WFA+M2BP, P-III-P, ヒアルロン酸, FIB4 index) との組み合わせによる検討を行った (図 3, 表 2) SWE と IV 型コラーゲン 7S の組み合わせでは AUC 0.92, 感度 90, 特異度 87, 陽性的中率 85.7%, 陰性的

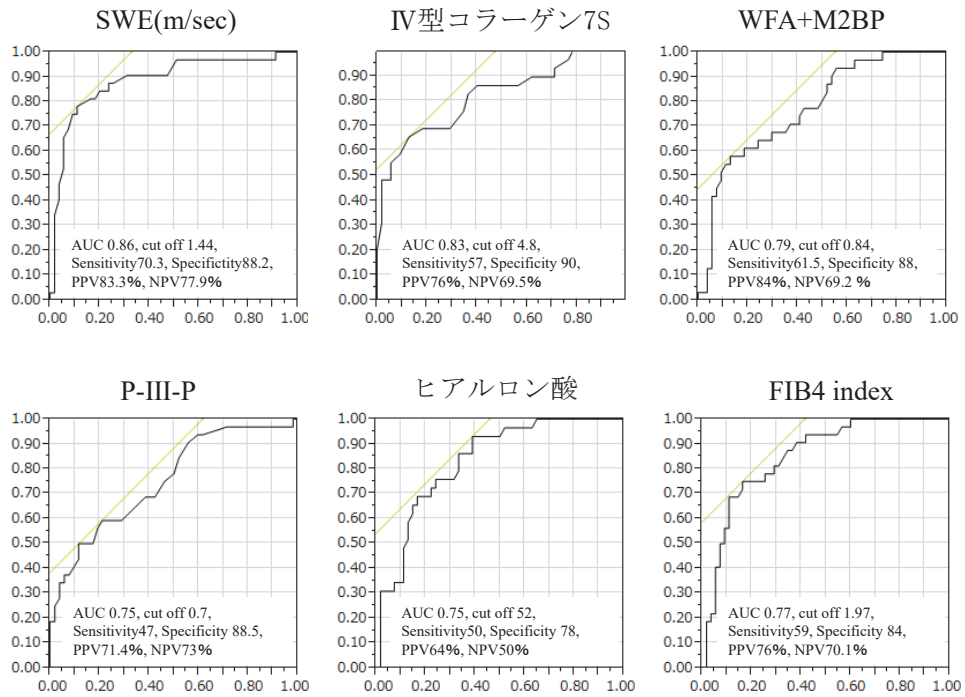


図2 NASHにおける Stage3以上のSWE、肝線維化マーカーのカットオフ値の検討
 AUCはSWE、IV型コラーゲン7S、WFA+M2BP、P-III-P、ヒアルロン酸、FIB4 indexで、それぞれ0.86、0.83、0.79、0.75、0.75、0.77であり、肝線維化マーカーの中ではIV型コラーゲン7Sが最も良好であった。

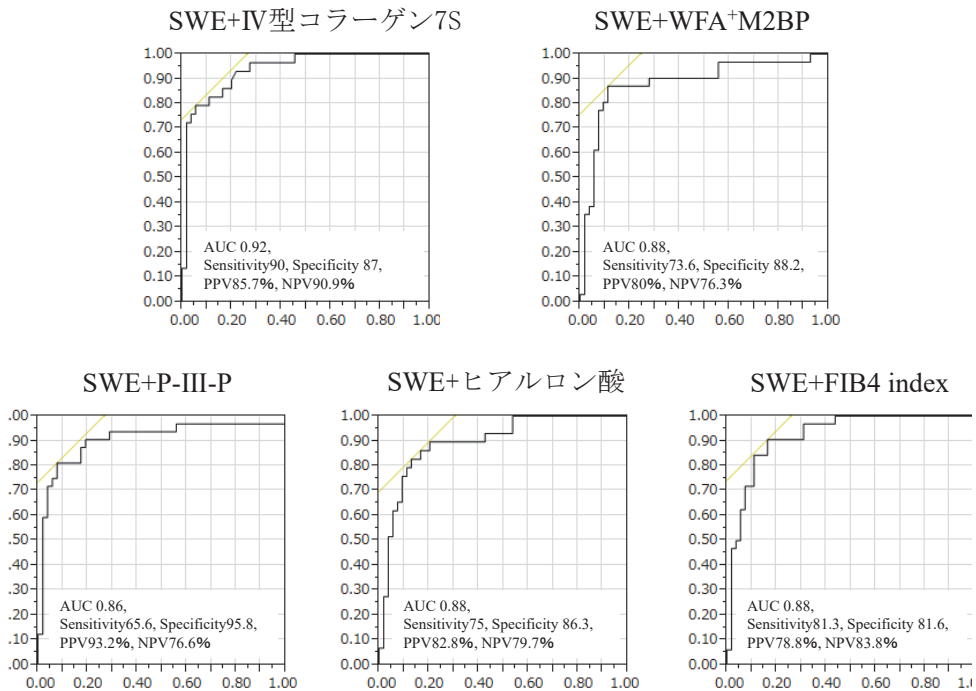


図3 NASHにおける Stage3以上のSWEと肝線維化マーカーとの組み合わせによる検討
 SWEと肝線維化マーカーを組み合わせたAUCはSWE、IV型コラーゲン7S、WFA+M2BP、P-III-P、ヒアルロン酸、FIB4 indexのそれぞれで、0.92、0.88、0.86、0.88、0.88であり、SWEと肝線維化マーカーの組み合わせの中ではSWEとIV型コラーゲン7Sが最も良好であった。

表2 NAFLD 患者における SWE と肝線維化マーカーの組み合わせによる肝線維化進展例 (Stage3 以上) の拾い上げの検討

model	AIC	AUC	95%CI	sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
SWE	132	0.86	0.800 - 0.918	70.3	88.2	83.3	77.9
SWE+IV型コラーゲン 7S	101	0.92	0.863 - 0.964	90	87	85.7	90.9
SWE+WFA+M2BP	127	0.88	0.800 - 0.935	73.6	88.2	80	76.3
SWE+P-III-P	126	0.86	0.797 - 0.921	65.6	95.8	93.2	76.6
SWE+ ヒアルロン酸	122	0.88	0.822 - 0.932	75	86.3	82.8	79.7
SWE+Fib4 index	126	0.88	0.823 - 0.933	81.3	81.6	78.8	83.8

表3 SWE とIV型コラーゲン 7S の組み合わせによる肝線維化診断の検討

$$Predicted\ value = \frac{1}{1 + 2.71828181 - (7.8888 \times SWE + 1.3858 \times Type4Collagen7s - 18.0114)}$$

Predicted value (range:0-1.0)	n	Stage3-4	Stage0-2	PPV	NPV	
≥ 0.65	47 (33.3%)	43	4	93.0%	7.0%	no liver biopsy with Stage3-4
≥ 0.18, < 0.65	52 (37.2%)	19	33	35.4%	64.6%	liver biopsy
< 0.18	41 (29.5%)	3	38	7.9%	92.1%	no liver biopsy without Stage3-4

中率 90.9% と非常に良好であった。それ以外にも SWE と WFA+M2BP は AUC 0.88, 感度 73.6, 特異度 88.2, 陽性的中率 80.0%, 陰性的中率 76.3%, SWE と P-III-P の組み合わせでは AUC 0.86, 感度 65.6, 特異度 95.8, 陽性的中率 93.2%, 陰性的中率 76.6%, SWE とヒアルロン酸は AUC 0.88, 感度 75, 特異度 86.3, 陽性的中率 82.8%, 陰性的中率 79.7% であった。SWE と FIB4 index は AUC 0.88, 感度 81.3, 特異度 81.6, 陽性的中率 78.8%, 陰性的中率 83.8% であった。これら 5 種類の線維化マーカーなどと SWE の組み合わせでは SWE と IV 型コラーゲン7が最も AUC が高く, IV 型コラーゲン7S が4.8以上に加え, SWE が1.44 m/s の症例においては線維化が進展している可能性が示唆された。

SWE とIV型コラーゲン7S の組み合わせにおける線維化診断

これらの結果より SWE とIV型コラーゲン7S を組み合わせ, 肝線維化診断の検討をおこなった (表3)。

線維化 Stage と SWE とIV型コラーゲン7S の組み合わせにより下記計算式を求め, 肝線維化進展と非進展例を区分した。

$$Predicted\ value = \frac{1}{1 + 2.7182818 - (8.5882 \times SWE + 1.5834 \times Type4collagen7s - 20.2173)}$$

これらの計算式で Predicted value が0.65以上では Stage3以上の可能性が高く, 陽性的中率 93.0%, 陰性的中率 7.0% と良好であった。逆に0.18未満では Stage0-2においても陽性的中率 92.1%, 陰性的中率は7.9%であり, 非侵襲的診断法で肝線維化の判断が可能であることが示唆された。

考察

今回の検討は NASH の線維化進展例に対して肝生検を行わず非侵襲的診断法として, SWE とIV型コラーゲン7S の組み合わせを用いることにより, 高い診断能を得ることができた貴重な報告である。

NAFLD の肝線維化進展例は肝関連死のみならず, 心血管イベントをおこしやすく, 予後が不良であることは知られてきている^{3, 6-8)}。本邦においても日本人の約30%以上が脂肪肝であり^{1, 14)}, 最近増加傾向にあるが, 2030年にはさらに肝線維化が進展した肝硬変や肝細胞癌になった重症の NAFLD が増加することがわかってきている¹⁵⁾。このことからすべての NAFLD に肝生検を行うことは不可能であ

り、肝生検以外の非侵襲的で簡便な検査法で NAFLD の肝線維化の診断を行っていく必要がある。そして NAFLD の線維化進展例には積極的な生活習慣の改善や専門機関への受診や、食道静脈瘤、HCC などの検査も勧め、予後を改善する必要がある。

また、日本人間ドック学会における ALT や AST の要医療の基準が 51 U/L 以上と定められているが、以前我々が報告した当施設での人間ドック症例からの検討¹⁴⁾では、FIB4 index で判断した肝線維化が進展している可能性があるにもかかわらず、ALT 値 50 IU/L 未満で要医療とならない症例が 21.4% も存在しており、このことから NAFLD の線維化進展を診断する非侵襲的な指標が重要である。

これまでに NAFLD の肝線維化進展を診断するために肝線維化マーカーやスコアリングシステムとして FIB4 index, AST と ALT 比, AST to platelet ratio index (APRI), FibroTest, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score, NAFLD fibrosis score などの工夫が試みられてきたが^{6, 9-11, 16-24)}、線維化進展例には十分とはいえなかった。ここ最近では、超音波 elastography^{25, 26)} や Fibroscan²⁷⁾ や MR elastography²⁸⁾ などの画像検査における肝線維化や脂肪化の評価が行われている。

今回行った NAFLD を対象とした腹部超音波検査における real-time tissue SWE の報告は我々の報告がはじめての報告であったが²⁵⁾、その後同様に、同様の機種を用いて SWE を 111 例の NAFLD に対して施行し報告がされている²⁶⁾。これらの報告においては Satge2 以上の cut off 値は 1.40, stage3 以上は 1.40, stage4 は 1.55 と本症例の検討とほぼ一致していた。こちらからも我々の報告と同様に SWE 1.40 m/sec 以上は線維化進展の可能性があると思われた。

このように画像検査や血液検査で NAFLD の肝線維化症例の検討が行われているが、単一のマーカーでは拾い上げには不十分であるため、今回、SWE と肝線維化マーカーを組み合わせ、陽性的中率、陰性的中率ともに上昇させる検討を行った。肝線維化マーカーなどと SWE を

組み合わせでは、IV 型コラーゲン 7S と SWE の組み合わせが非常に良好であり、AUC 0.92、感度 90、特異度 87、陽性的中率 85.7%、陰性的中率 90.9% であった。また、今回求めた計算式においても肝線維化進展例のみならず、進展していない症例の抽出にも役立つ可能性が示唆された。

実際、NAFLD 患者の大多数は肝臓専門医よりもプライマリケア医や糖尿病内科医、循環器内科医にフォローされているため、非侵襲的診断法を確立していく必要がある。ここ最近では欧州や米国において、FIB4 index > 3.25 以上では肝臓専門医に紹介し、Fibroscan や MR elastography で肝線維化の判断や検査、治療をすすめるべき NAFLD と、FIB4 index < 1.3 の様な一般内科医でフォローを続ける NAFLD に分類する傾向がある²⁹⁻³¹⁾。FIB4 index は検診データに含まれる ALT や AST、血小板、年齢で簡単に計算できるが、cut off 値に関しては、年齢や報告する国などの地域で様々な報告があり、さらに検討の余地があると思われる^{9-11, 32)}。また、肝生検の際にサンプリングエラーが起り得る可能性や、SWE を施行される被験者の肥満度により多少の誤差が出る可能性はあるため、今後も検討が必要と考える。

今回の検討では単一のマーカーの場合よりも SWE と IV 型コラーゲン 7S の組み合わせが線維化の進展における診断能に最も優れおり、Stage3 以上の全症例を拾い上げることができた。このような工夫を行うことにより、線維化の低い NASH 症例や非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver : NAFL) を識別し、逆に線維化進展したハイリスクの NAFLD を診断することにより、予後改善につながる可能性が示唆された。

引用文献

- 1) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T; JSG-NAFLD: 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. doi: 10.1007/s00535-012-0533-z.
- 2) Angulo P: Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology.* 2010; 51: 373-375. doi: 10.1002/hep.23521.
 - 3) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
 - 4) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K: Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 248-254. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05640.x.
 - 5) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, Kumada H, Hayashi N, Koike K: Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol.* 2015; 50: 350-360. doi: 10.1007/s00535-014-0973-8.
 - 6) Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617-649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
 - 7) Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R: Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 643-654. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
 - 8) 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
 - 9) Dulai PS, Singh S, Patel J, *et al.*: Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017; 65: 1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085.
 - 10) Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S: Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017; 67: 1265-1273. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027.
 - 11) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, *et al.*: Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 2. doi: 10.1186/1471-230X-12-2.
 - 12) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN): Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53: 810-820. doi: 10.1002/hep.24127.
 - 13) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, *et al.*: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41: 1313-1321. doi: 10.1002/hep.20701.
 - 14) Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ: Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018; 67: 123-133. doi: 10.1002/hep.29466.
 - 15) 川中美和, 浦田矩代, 石井克憲, 他 : 人間ドック患者における肝線維化進展症例・肝細胞癌ハイリスク症例の拾いあげの検討. *日消がん検診誌.* 2020; 58: 1025-1036. doi: 10.11404/jsgcs.58.1025.
 - 16) Vilar-Gomez E, Chalasani N: Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018; 68: 305-315. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013.
 - 17) Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Urata N, Oka T, Goto D, Suehiro M, Kawamoto H, Yamada G: Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2015; 14: 837-844. doi: 10.5604/16652681.1171767.
 - 18) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, *et al.*: The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45: 846-854. doi: 10.1002/hep.21496.
 - 19) Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, Wong GL, Sookoian S: Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH-current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 461-478. doi: 10.1038/

- s41575-018-0014-9.
- 20) Okanoue T, Ebise H, Kai T, Mizuno M, Shima T, Ichihara J, Aoki M: A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 129-139. doi: 10.1007/s00535-017-1355-9.
 - 21) Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, *et al.*: Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology.* 2019; 70: 1521-1530. doi: 10.1002/hep.30842.
 - 22) Kamada Y, Ono M, Hyogo H, *et al.*: Use of Mac-2 binding protein as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. *Hepatol Commun.* 2017; 1: 780-791. doi: 10.1002/hep4.1080.
 - 23) Kawanaka M, Tomiyama Y, Hyogo H, *et al.*: Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts the development of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2018; 48: 521-528. doi: 10.1111/hepr.13054.
 - 24) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, *et al.*: Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 375-381. doi: 10.1007/s00535-007-2014-3.
 - 25) 山下都, 眞部紀明, 大地達也, 岩井美喜, 西野謙, 川中美和: Shear Wave Elastography による非アルコール性脂肪肝疾患の肝線維化評価. *超音波検技.* 2019; 44: 17-25. doi: 10.11272/jss.44.17.
 - 26) Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Abe M, Yoshimasu Y, Kasai Y, Sakamaki K, Hara T, Itoi T: The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology.* 2020; 296: 532-540. doi: 10.1148/radiol.2020192665.
 - 27) Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, *et al.*: Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008; 40: 371-378. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.019.
 - 28) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, *et al.*: Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology.* 2016; 150: 626-637. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048.
 - 29) Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, *et al.*: Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019; 71: 371-378. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.033.
 - 30) Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R: Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019; 156: 1264-1281. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
 - 31) Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, *et al.*: Clinical strategy of diagnosing and following patients with nonalcoholic fatty liver disease based on invasive and noninvasive methods. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 181-196. doi: 10.1007/s00535-017-1414-2.
 - 32) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, *et al.*: Correction to: The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 1225. doi: 10.1007/s00535-018-1478-7.

〈Regular Article〉

Combination of shear-wave elastography and liver fibrosis markers predicts severe fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Noriyo URATA¹⁾, Miwa KAWANAKA¹⁾, Katsunori ISHII¹⁾,
Tomohiro TANIKAWA¹⁾, Ken NISHINO¹⁾, Mitsuhiko SUEHIRO¹⁾,
Takako SASAI¹⁾, Ken HARUMA¹⁾, Jun NAKAMURA²⁾,
Noriaki MANABE²⁾, Hirofumi KAWAMOTO¹⁾

1) Department of General Internal Medicine2,

2) Department of Endoscopy and Ultrasound, Kawasaki Medical School

ABSTRACT In the recent years, the incidence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing rapidly worldwide. It is important to detect nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with a poor prognosis in patients with NAFLD using noninvasive diagnostic methods. Conventional ultrasound (US) is the most common, low-cost technique for NASH diagnosis and improving patient prognosis. We studied the usefulness of US elastography (shear-wave elastography [SWE]) in diagnosing liver fibrosis (LF) with NAFLD and examined the possibility of improving the diagnosis of patients with advanced LF by combining SWE and LF-marker testing. The subjects were 140 patients with NAFLD who underwent liver biopsies, SWE, and LF-marker tests, such as type IV collagen 7S, Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA[+]-M2BP), P-III-P, hyaluronic acid, and fibrosis-4 (FIB4) index, at the General Medical Center, Kawasaki Medical School. We evaluated the efficacy of combined SWE and LF-marker tests to diagnose advanced LF (stage ≥ 3). SWE was performed using 3.75-MHz probes (Canon Aplio 500, JAPAN). There were minimal differences in LF-marker levels for NASH stages 0–2, whereas significantly increased LF-marker levels were observed in patients with advanced LF (stages 3 and 4). SWE showed significantly elevated LF-marker levels at stage 2 compared with stages 0–1, and NASH was detected earlier than other LF markers. The areas under the receiver-operating characteristic curves (AUCs) for SWE, type IV collagen 7S, WFA(+)-M2BP, P-III-P, hyaluronic acid, and FIB4 index for stage ≥ 3 were 0.86, 0.83, 0.79, 0.75, 0.75, and 0.77, respectively. With combined SWE and LF markers, the AUCs increased to 0.92, 0.88, 0.86, 0.88, and 0.88, respectively, showing increased diagnostic ability compared to that of single markers. The diagnostic ability of combined SWE and type IV collagen 7S was superior to that of other combinations. In addition, we detected that most cases were in stage ≥ 3 on combining SWE and LF markers. SWE for NASH can simply diagnose LF progression; the diagnostic capacity of SWE for LF improves in combination with LF-marker tests. It may be possible to detect the need for liver biopsy and treatment or follow-up, as well as reduce the number of liver biopsies by identifying NAFLD with low LF levels.

(Accepted on September 23, 2020)

Key words : **Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Advanced liver fibrosis,
Shear wave elastography (SWE), FIB4 index, TypeIV collagen7S**

Corresponding author

Miwa Kawanaka

Department of General Internal Medicine2, Kawasaki
Medical School, Kawasaki Medical School General
Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama,
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111

Fax : 81 86 232 8343

E-mail : m.kawanaka@med.kawasaki-m.ac.jp