

脂肪肝の超音波診断基準(私案)

黒沢病院付属ヘルスパーククリニック

矢島義昭

脂肪肝を論じる前提

肝では生理的に中性脂肪(TG)合成され蓄積されている

脂肪肝 (fatty liver) と脂肪化 (fatty change) は異なる概念である

脂肪肝とは 肝の過剰の脂肪化 により病的な状態となった段階をさす
組織学的には 肝小葉の脂肪化 > 30%
生化学的にはTGが肝の湿重量 > 5~10% ? (生理的には 3~4 %)

画像診断のみでは脂肪肝の診断はできない！

ウイルス性、自己免疫性、薬剤性などが除外される必要あり

画像診断で推定できるのは 脂肪化 の存在である

C型慢性肝炎 + 脂肪化 がありうる

つまり、軽度の肝腎コントラスト を捉えて 脂肪肝と言ってはいけない！

1979年

Ultrasound in the detection of chronic liver disease
(the “bright liver”)

Joseph et al

British J Radiol 1979

“ bright liver ” は cirrhosis
fatty infiltration
severe hepatitis
congestive heart failure

で見られるが、鑑別は困難であると報告した

1983 年

Original article

Ultrasonographical diagnosis of fatty liver : significance of liver-kidney contrast.

Yoshiaki Yajima et al

Tohoku J exp Med 1983; 139:43-50

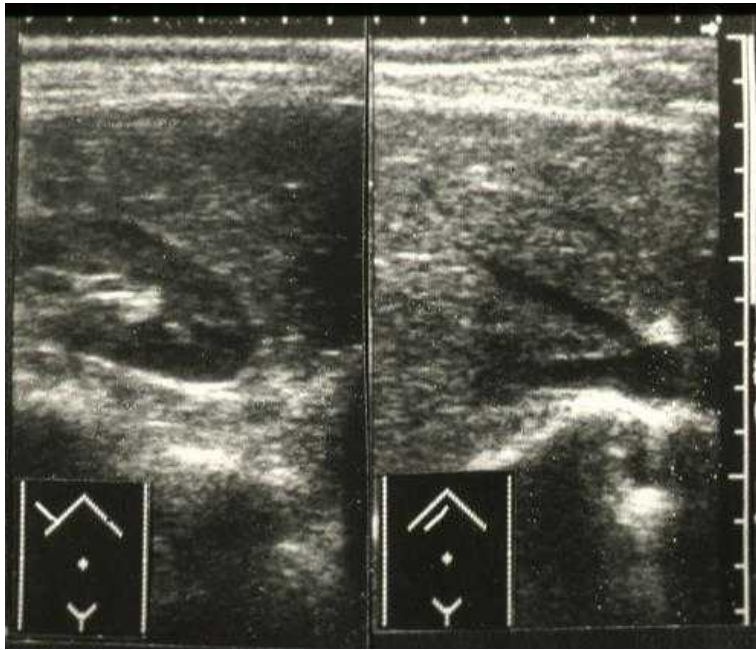
医学部を卒業後、初期研修生として磐城共立病院(当時800床)で3年間の臨床研修を終了し東北大学第三内科に昭和54年に入局した。恩師の後藤教授より肝臓と糖尿病の接点を研究するように言われ、脂肪肝の研究に着手した。当時は東北のCT第一号が古川市の民間病院に導入され、東北大の患者さんが古川市にCT撮影のために搬送されていた。このCTを使って、脂肪肝のCT診断についての論文をまとめたところ、次は超音波診断についてまとめるようにとの指示があった。医局の大槻講師の指導の下、肝生検所見と超音波所見を突き合わせて“肝腎コントラスト”の意義について報告した。

＜日本語要旨＞

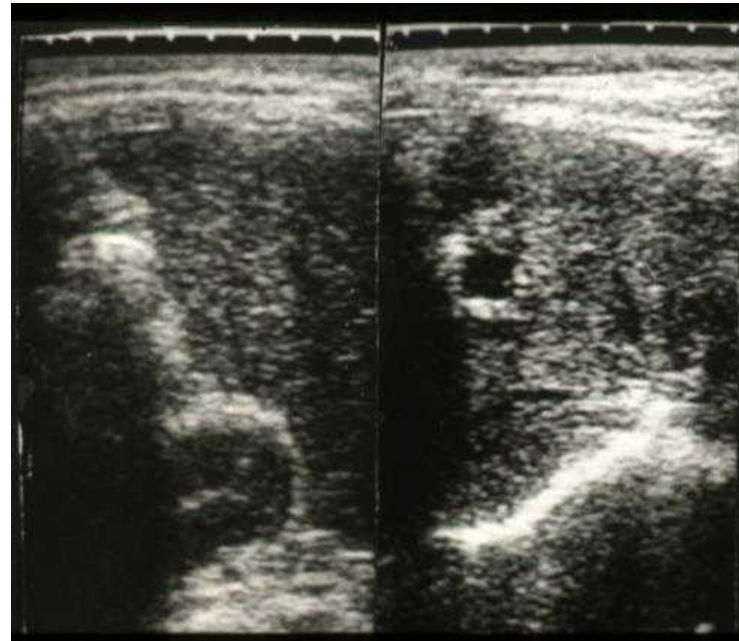
最近一年間に当科へ入院し、超音波検査と肝生検を同時に施行しえた各種びまん性肝疾患38例を対象にして、脂肪浸潤の超音波診断の可能性について検討した。従来用いられてきた bright liver pattern の代わりに、右腎に対する相対的な肝の brightness を評価する肝腎コントラストを提唱した。この肝腎コントラストに、従来より指摘されていた脂肪肝の超音波所見の一つである vascular blurring と deep attenuation を加味することによって脂肪浸潤の grading が可能であった。

脂肪肝を小葉の30%以上の脂肪浸潤と定義するならば、肝腎コントラストと vascular blurring の2つの基準を満たすことをもって脂肪肝の超音波診断基準とすることができた。

正常



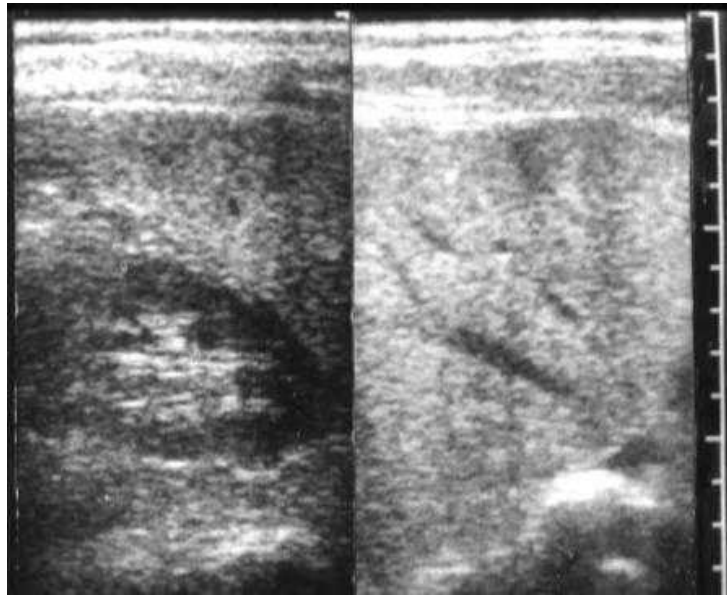
肝硬変



肝腎コントラスト(一)

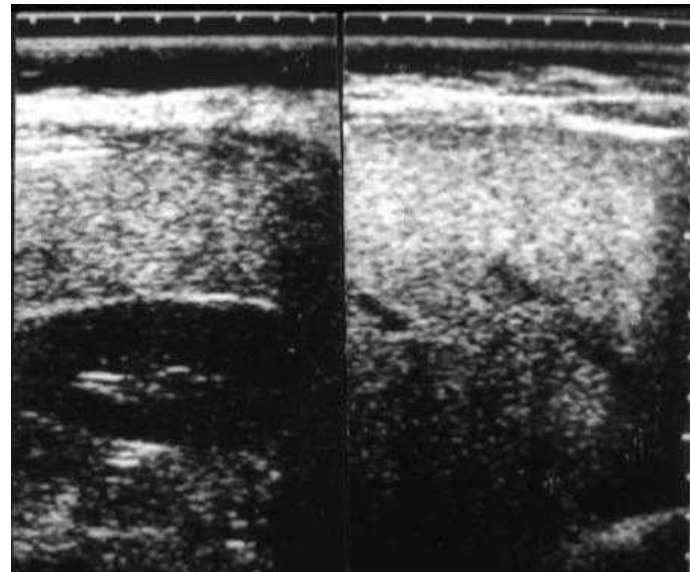
中等度

肝血管不鮮明化(+)



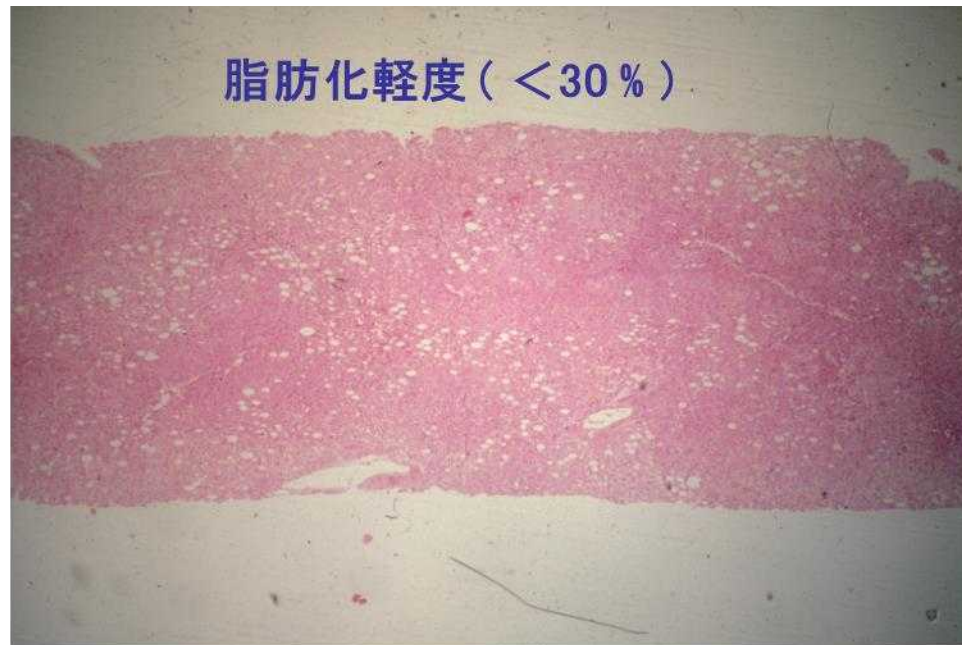
高度

肝血管不鮮明化(+)
深部減衰(+)

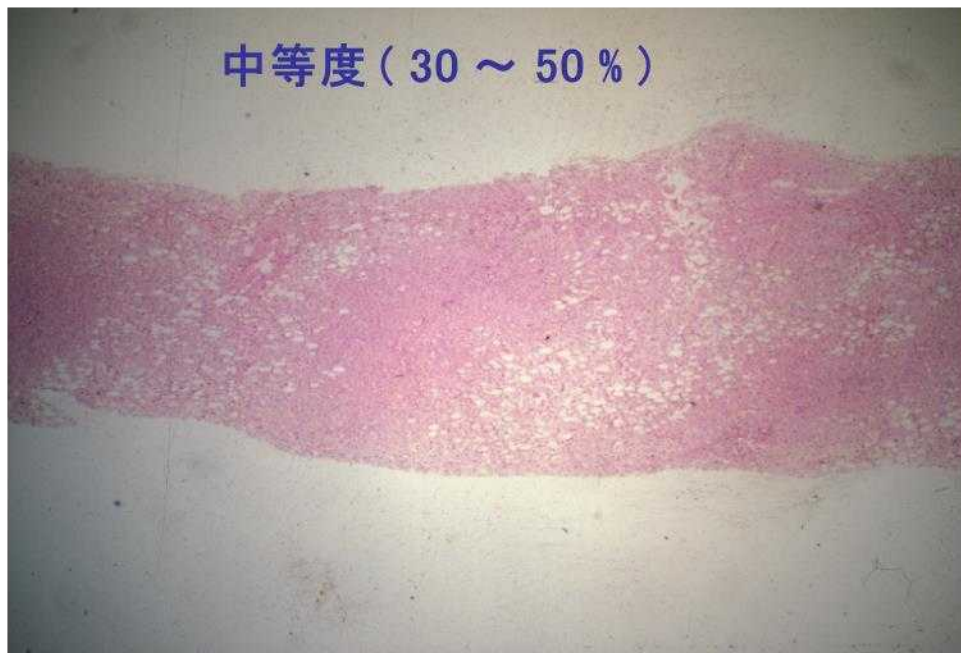


脂肪肝の grading

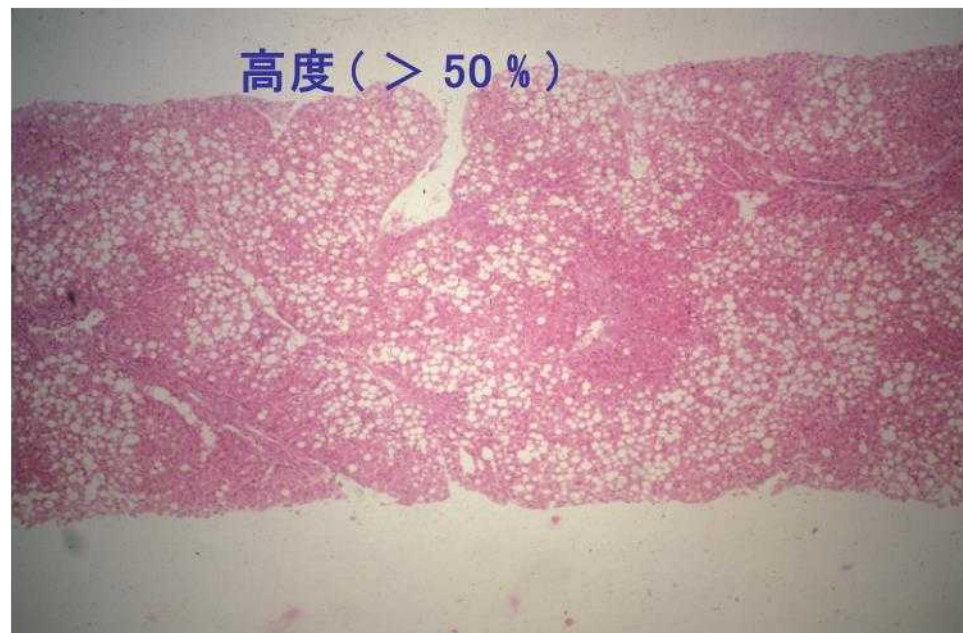
脂肪化軽度 (< 30 %)



中等度 (30 ~ 50 %)



高度 (> 50 %)



症例	肝組織	脂肪化 の程度	肝腎 コントラスト	肝血管 不鮮明化	深部減衰
1	脂肪肝	H群 (>50%)	+	+	+
2	脂肪肝		+	+	+
3	脂肪肝		+	+	+
4	脂肪肝		+	+	+
5	LC		+	+	-
6	脂肪肝		+	+	-
7	脂肪肝	M群 (30~50%)	+	+	+
8	脂肪肝		+	+	-
9	脂肪肝		+	+	-
10	脂肪肝		+	+	-
11	脂肪肝		+	-	-
12	LC		+	-	-
13	NSRH	L群 (<30%)	+	-	-
14	LC		+	-	-
15	LC		+	-	-
16	LC		+		
17~28		LC group	-	-	-

Original article

The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.

Saadeh S, et al

Gastroenterology 2002; 123: 745-750

方法論で記載されているUSによる grade 分類

Grade 0: 肝実質のエコーレベル正常

Grade 1: 軽度の実質エコー上昇

Grade 2: 中等度実質エコー上昇と肝内脈管と横隔膜の軽度の描出不良

Grade 3: 高度の実質エコー上昇と肝内脈管と横隔膜の著明な描出不良

1982年に我々が報告した grading とほぼ同じ内容である。
考察で引用されなかったのは残念である

2009年11月に開催された超音波学会関東甲信越地方会

脂肪肝に関するBモード画像の再検討

虎の門病院分院

超音波装置の発達とともに、近年 penetration の向上が図られ、脂肪肝の所見が変化しているので注意が必要

すなわち、

肝腎コントラスト、（ 96 % ）

深部減衰、（ 4 % ）

脈管の不鮮明化 （ 13 % ）

と所見が揃わなくなった！

脂肪化の程度が増すにつれて

単なる肝腎コントラスト < 脈管不鮮明化 < 深部減衰 と次第にgradeの高い脂肪化の所見が出てくるわけで、上のような出現頻度になるのは当然のこと ！

故郷の群馬県高崎市の民間の健診クリニックに勤務を始めて、久しぶりに技師と連れ立ってでかけた超音波学会で信じられない発表を聞いた。

30年前に発表した“肝腎コントラスト”は常識として世の中に定着していたが、同時に提案していた“脂肪化のgrading”については全く受け入れられてなかった！年間2万人のドック健診を誇る現在の職場でこの問題に決着をつけなければと思った。

2009 Jpn J Med Ultrasonics (東邦大学 住野先生)

びまん性肝疾患の超音波診断 私の診断法

広帯域型探触子をはじめとする深部病変の診断能向上を目指した技術は、肝小葉面積の30～40%程度の軽～中等度脂肪化による減衰を補正し、脂肪肝の診断能をかなり低下させてしまった。



住野先生は以前より 脂肪肝の診断基準として
深部減衰を重視してきた

しかし、私の見解からすれば、30年前の肝腎コントラスト提唱当時において深部減衰は脂肪浸潤>50%において初めてみられる所見であり、深部減衰を超音波診断基準にすれば検出感度をかなり下げることになった。

超音波装置の改良の歴史

T H I (Tissue Harmonic Imaging)

方位分解能の向上とサイドローブによる
アーチファクトの軽減

腹部領域での深部減衰が問題

Pulse Subtraction T H I

広帯域送信のまま高調波を抽出可能
深部減衰が改善

Differential T H I

さらに差音技術を利用して有効帯域の更なる拡大

(今回使用した超音波装置は 東芝の XARIO-XG で
differential THI 搭載機)

2010年 5月号 超音波医学会雑誌

Differential THI 超音波診断装置による脂肪肝の所見 — CT 所見との対比による診断基準の再検討 —

矢島義昭 杉田貴子 佐藤武敏 見田 尊 戸塚真弓 黒澤 功

深部減衰が補正されるTHI 超音波装置では脂肪肝の所見がどのように変化しているかを検討するために、人間ドックの受診者の成績を retrospective に解析した。

当院での人間ドックでは、胸部XPで異常があった場合に撮影される胸部CTでは、ルーチンに肝胆膵が撮影されることになっている。

このように肝の単純CT所見が得られる例において、超音波所見を対比させた。

<要旨>

著者らは脂肪肝の超音波診断基準として“肝腎コントラスト”を1982年に報告したが、超音波装置の性能の向上によって超音波ビームの penetration が改善した結果、かつての基準を再検討する必要が生じた。今回は differential THI を搭載した超音波診断装置を用いて肝腎コントラスト、肝血管不鮮明化、深部減衰の各所見を再評価した。脂肪肝の gold standard としては CT number を用いた。**対象と方法:** 当院の健診で胸部レントゲン撮影と腹部US(超音波検査)を施行し、胸部レントゲン上の異常を指摘された結果、胸部単純CT撮影(上腹部を含む)を施行した312名である。用いた超音波装置は東芝の XARIO-XG で、CT装置はシーメンス社製の Somatom definition AS+ である。**結果:** 肝腎コントラスト(-)群、肝腎コントラスト(+)群、肝腎コントラスト+肝血管不鮮明化(+)群、肝腎コントラスト+深部減衰(+)群の CTN はそれぞれ $59.6 \pm 4.5 \text{HU}$ ($n=227$)、 $52.6 \pm 7.0 \text{HU}$ ($n=36$)、 36.4 ± 11.6 ($n=39$)、 26.2 ± 11.0 ($n=10$)であった。**結論:** 超音波ビームの penetration が改善された結果、小葉の 30% の脂肪化は中等度の肝腎コントラストのみで検出することができる。肝血管不鮮明化を伴った場合は小葉の >50% の脂肪化を検出することになる。

Gold standard を CT所見として再検討することにした

(方法)

人間ドックで

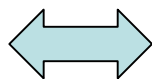
胸部レントゲン写真で異常を指摘されて、

CTによる2次健診にまわった 312 名を対象とした

(胸部単純CTでは肝胆膵までもルーチンに撮っている！)

1次健診での

肝の超音波所見



2次健診での

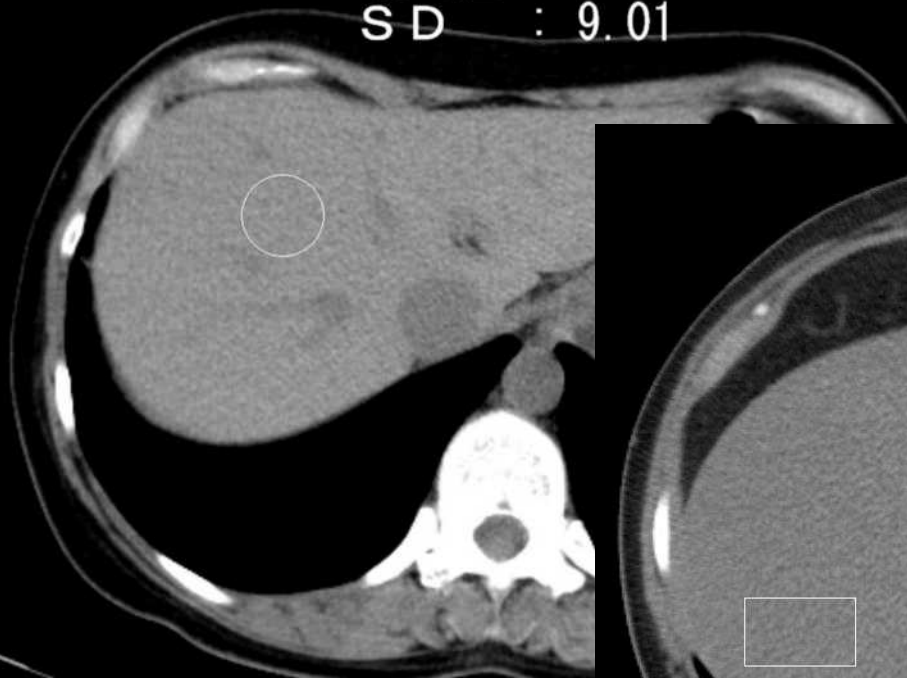
肝のCT所見

(装置)

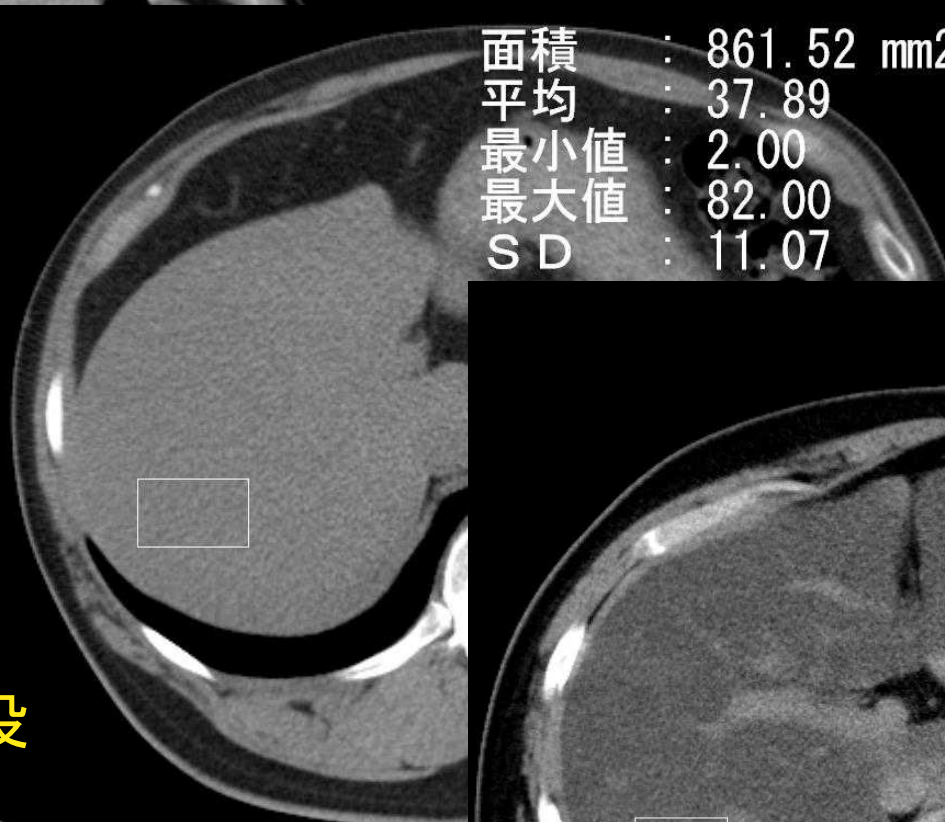
超音波装置は東芝 XARIO-XG (differential THI 搭載)

面積 : 448.57 mm²
平均 : 61.61
最小値 : 32.00
最大値 : 92.00
S D : 9.01

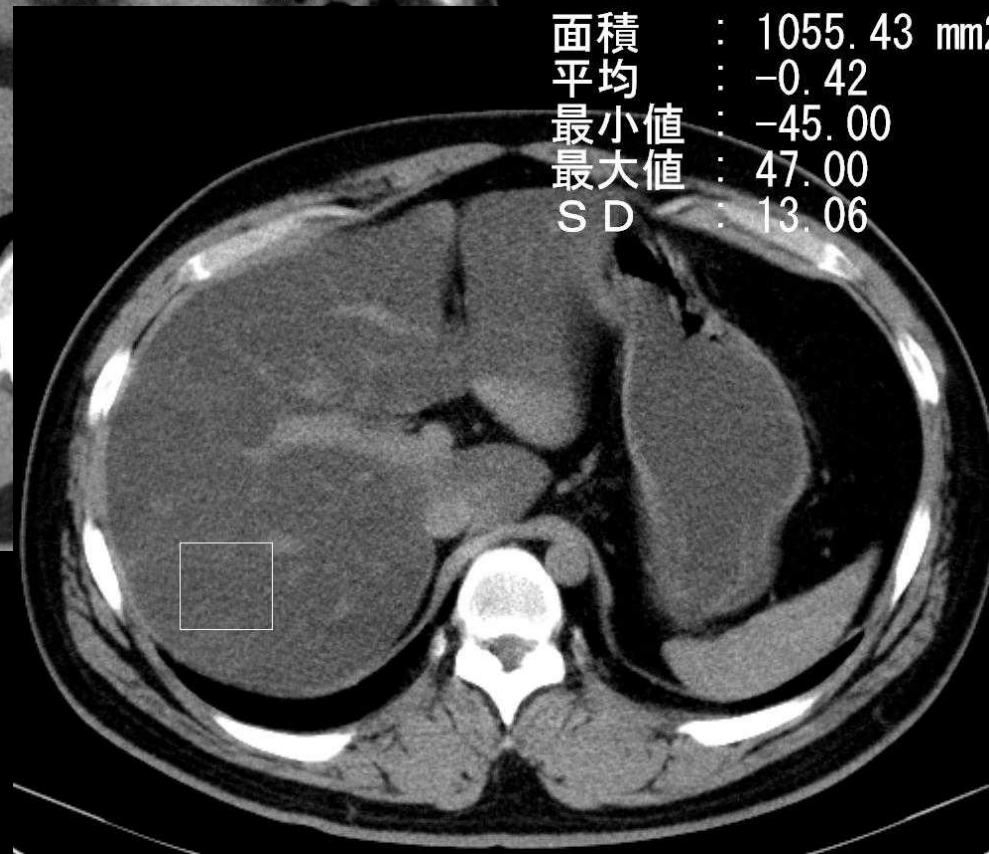
正常では肝内大血管は
low density structure



面積 : 861.52 mm²
平均 : 37.89
最小値 : 2.00
最大値 : 82.00
S D : 11.07

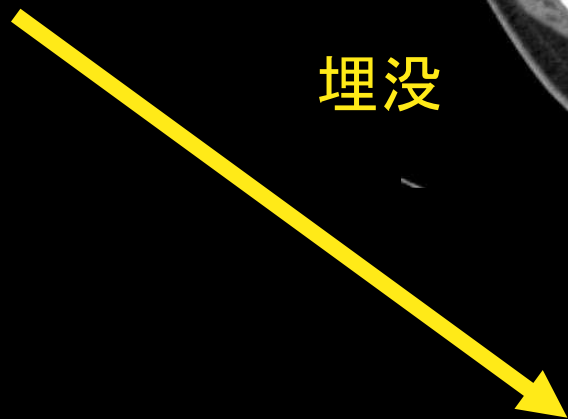


面積 : 1055.43 mm²
平均 : -0.42
最小値 : -45.00
最大値 : 47.00
S D : 13.06



埋没

逆転



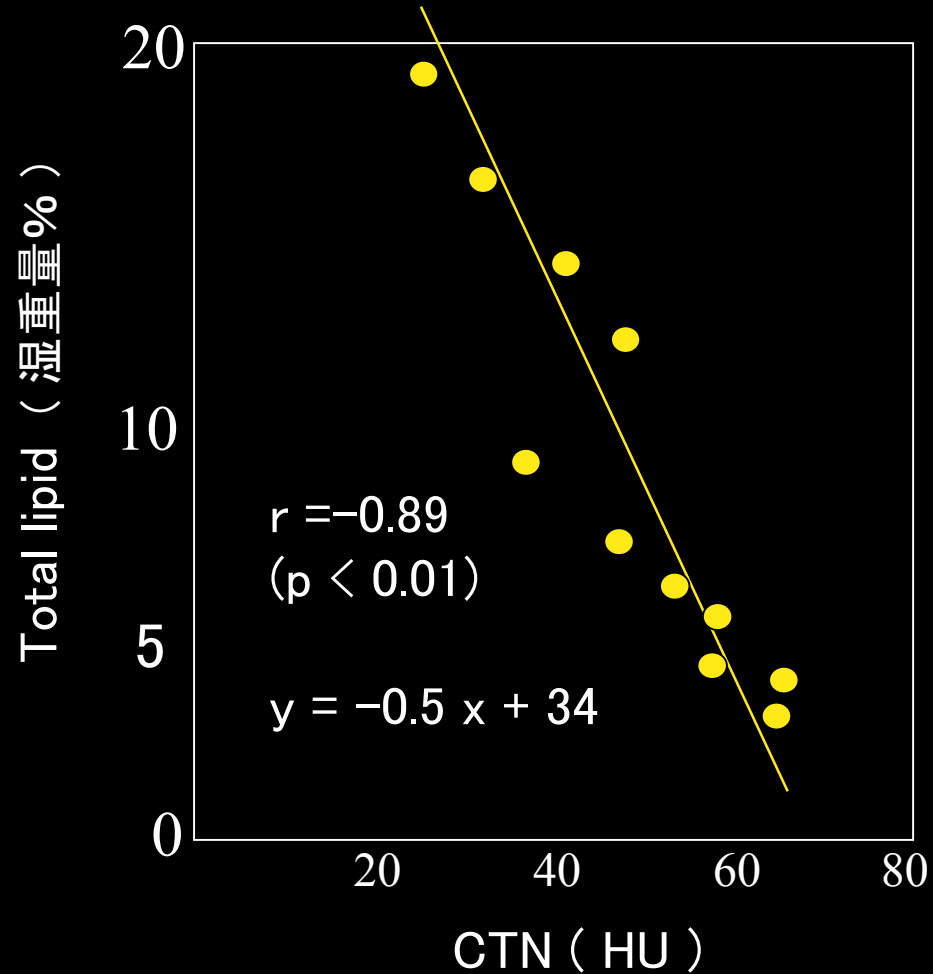
ROI（関心領域）を設定して CTN を求める

平均	: 61.61
最小値	: 32.00
最大値	: 92.00
S D	: 9.01

定量的評価が可能



CTN と 総脂質量の関係

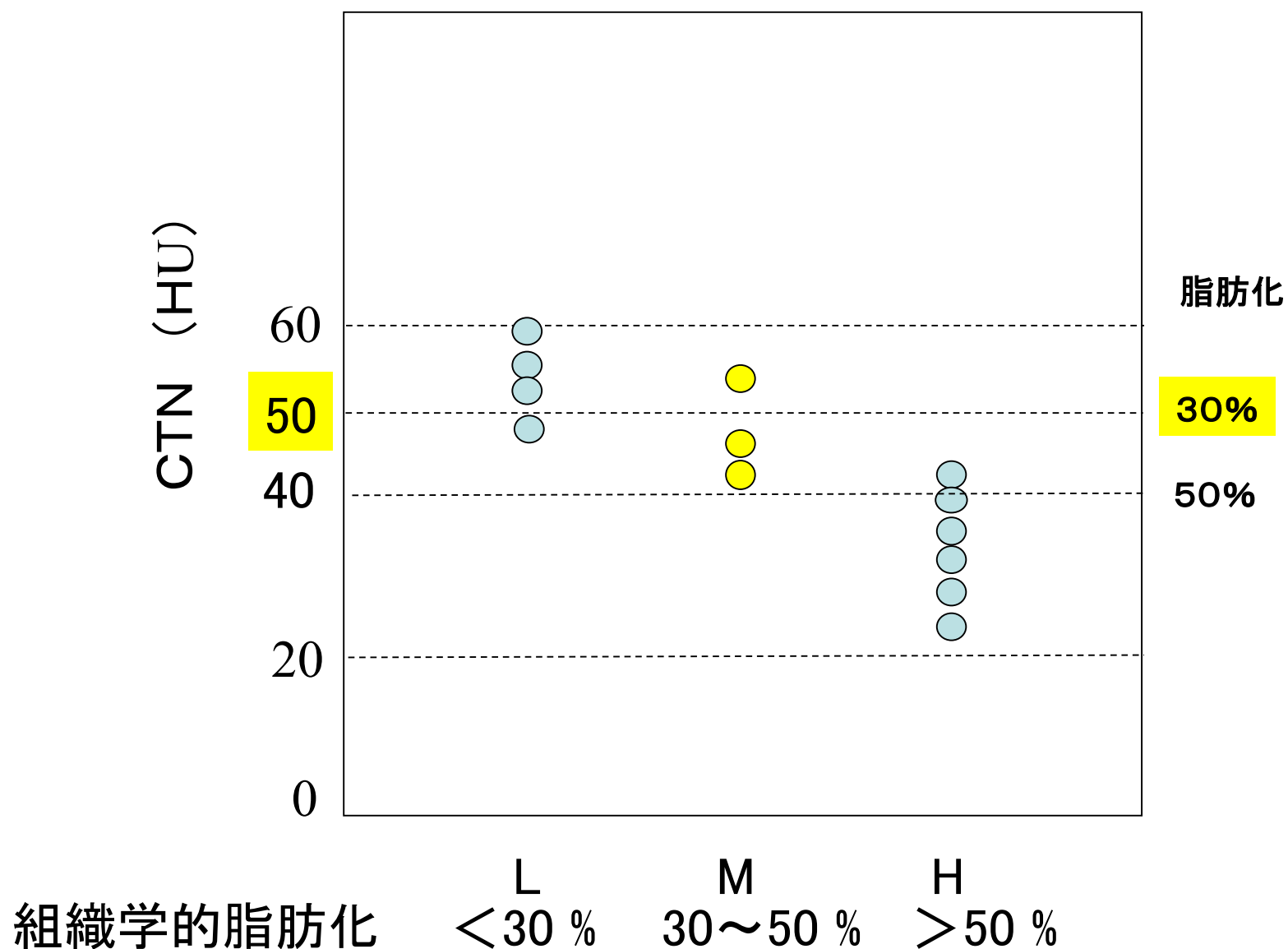


CTNより肝の脂質量を
推定することが可能

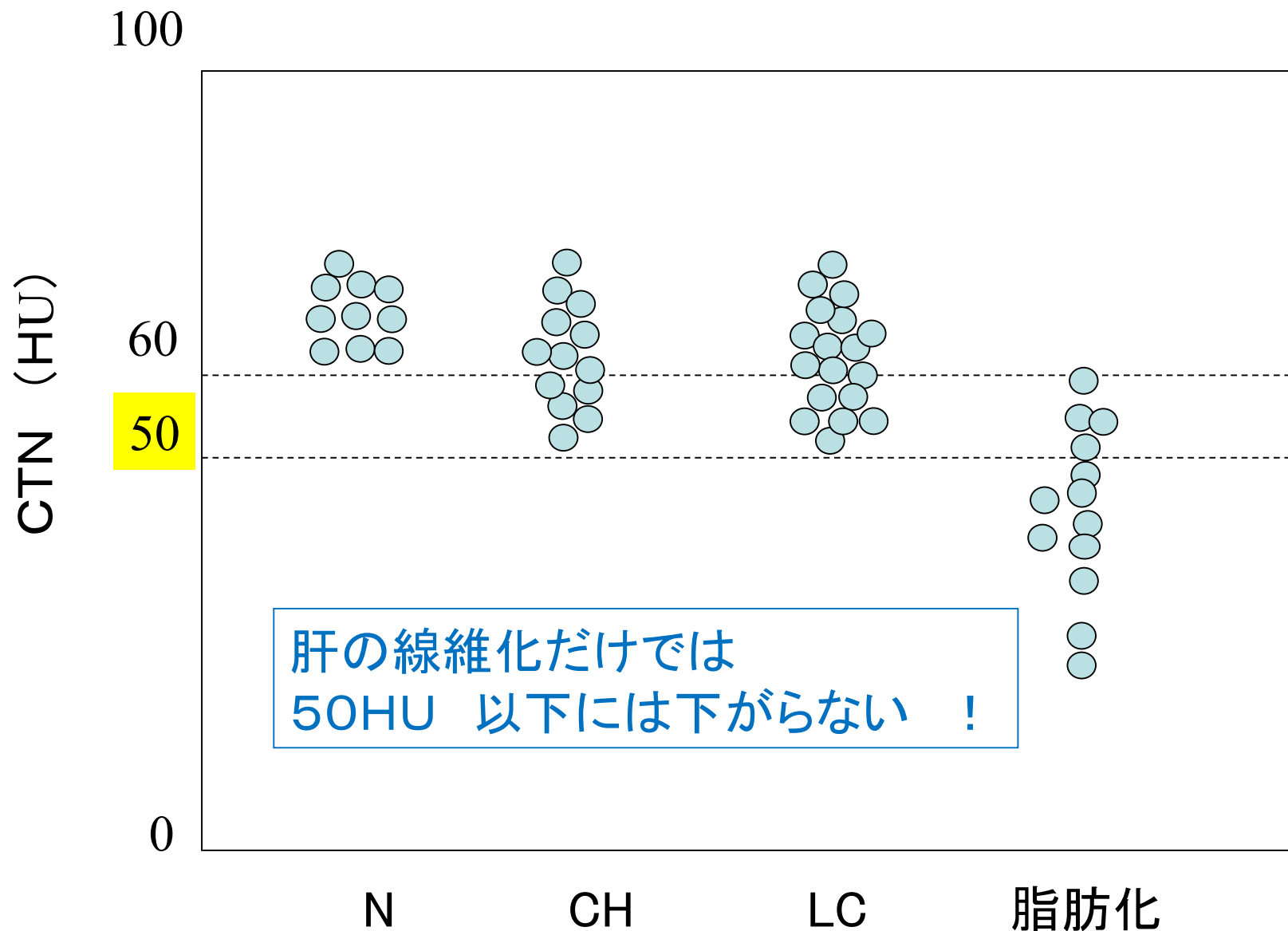


脂肪肝の定量的評価

30 % の脂肪化を検出する CTN のカットオフ値



び慢性肝疾患における CTN の分布



組織学的脂肪化の程度(%) と CTN の関係は ？

自験例では 小葉の脂肪化 $> 30\%$ を検出するカットオフ値



CTN $< 50\text{HU}$

L/S 比 < 1.0 (脾の平均 CTN 50HU)

① 脂肪化 軽度

肝腎コントラスト（軽度）



面積 : 448.5 / mm²
平均 : 61.61
最小値 : 32.00
最大値 : 92.00
S D : 9.01



② 脂肪化 中等度

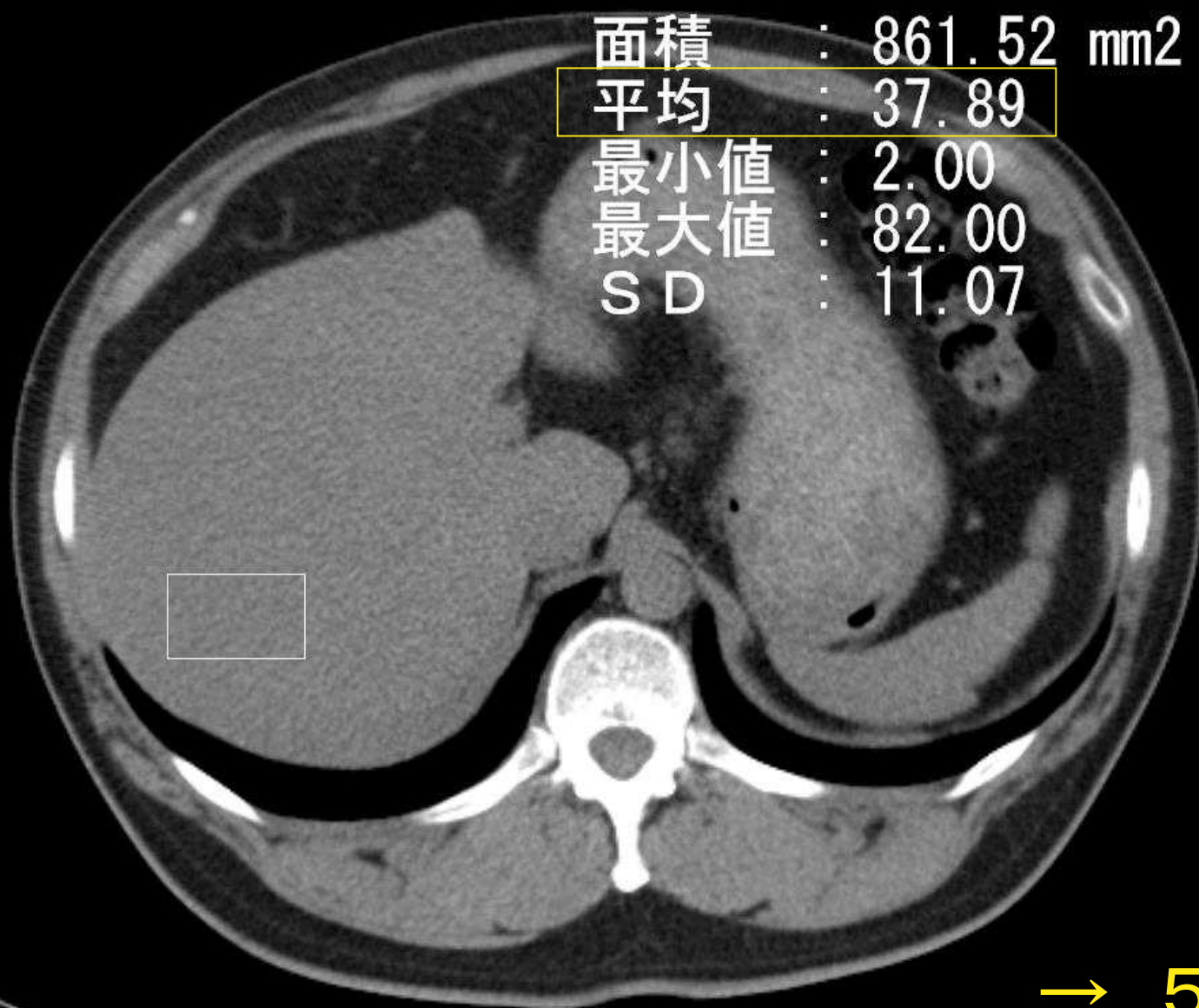
肝腎コントラスト（中等度）



肝血管不鮮明化 (一)
深部減衰 (一)



埋没 (十)



③ 脂肪化 高度

肝腎コントラスト（高度）

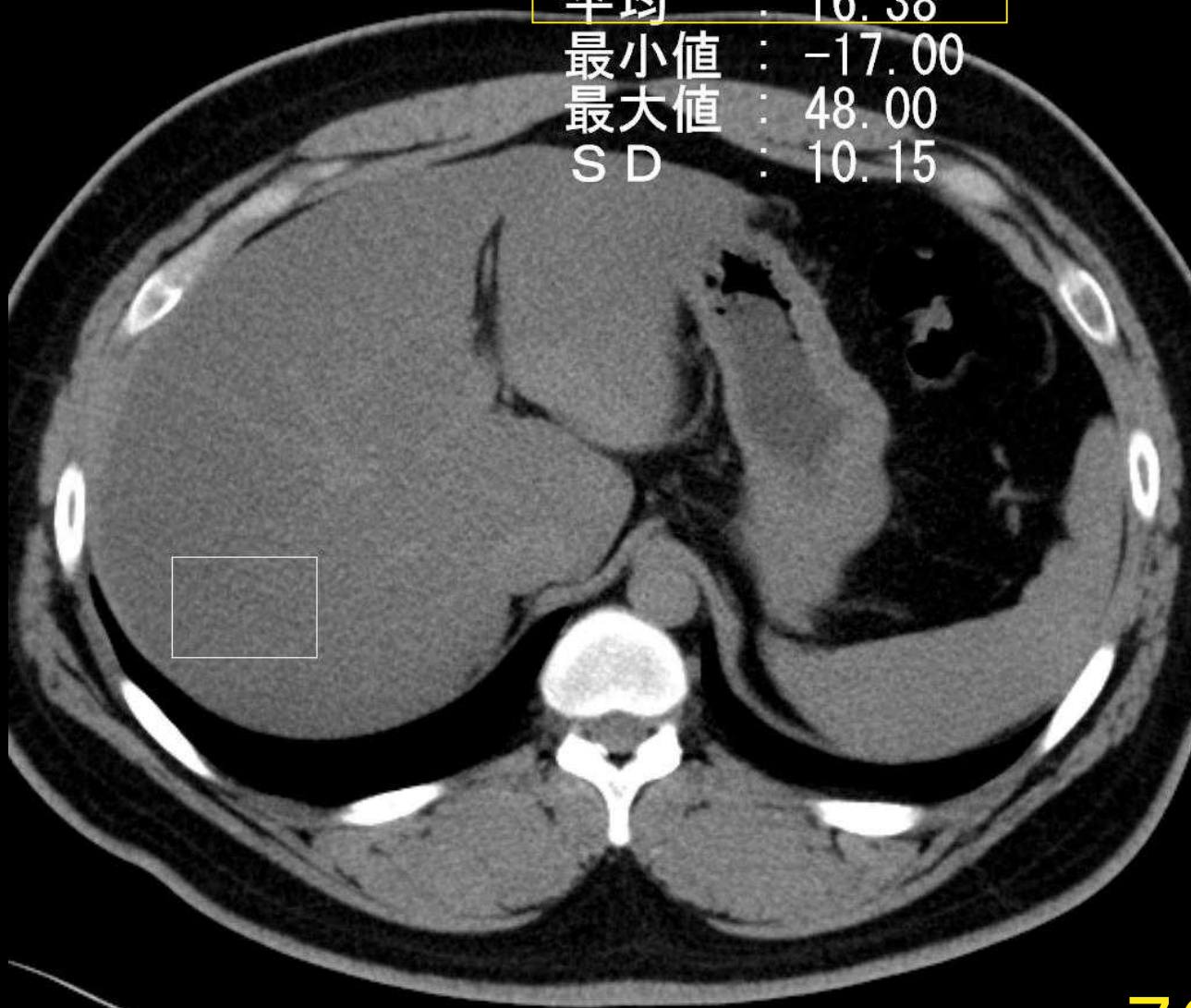


肝血管不鮮明化(+)
深部減衰 (十)

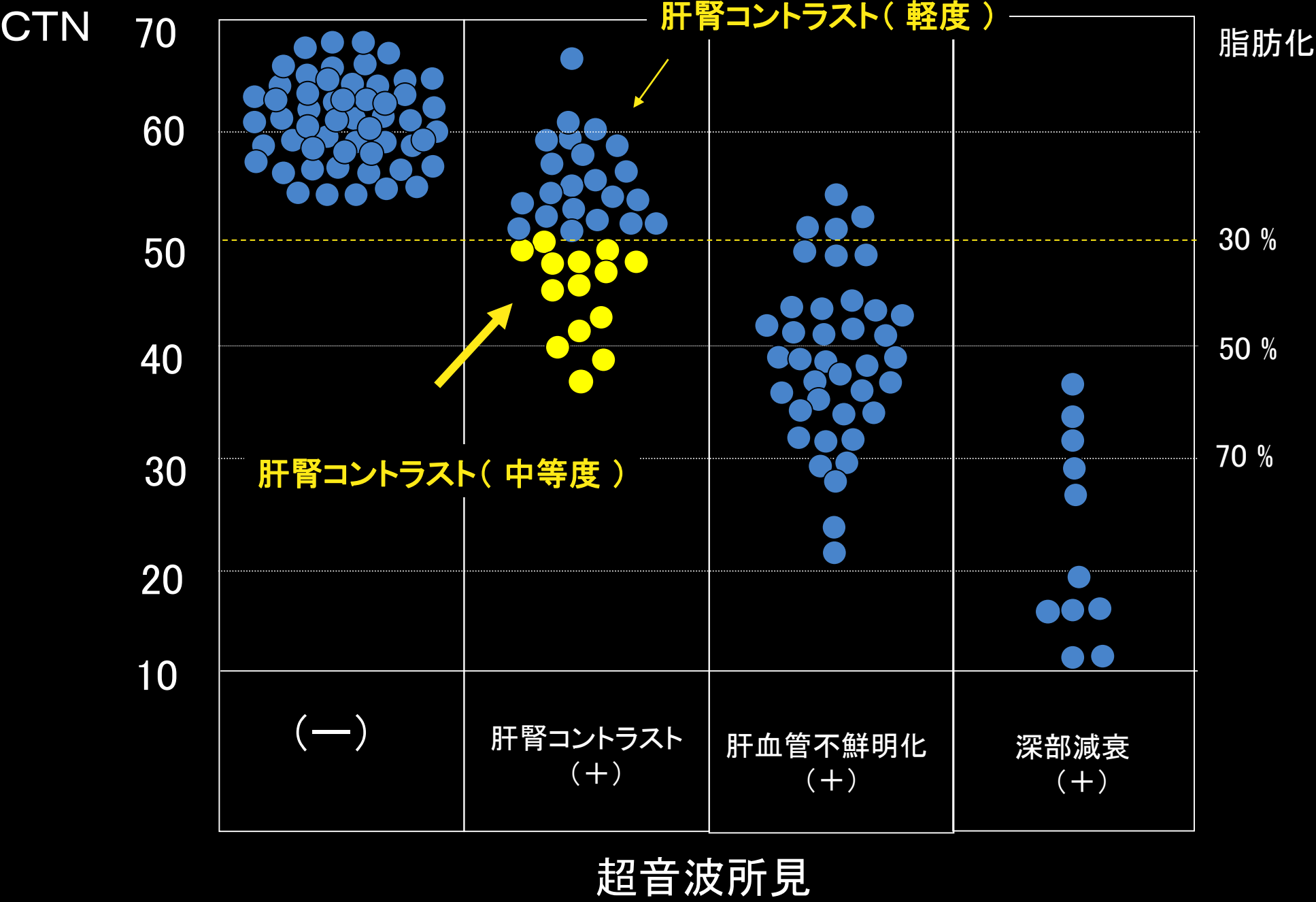


逆転（＋）

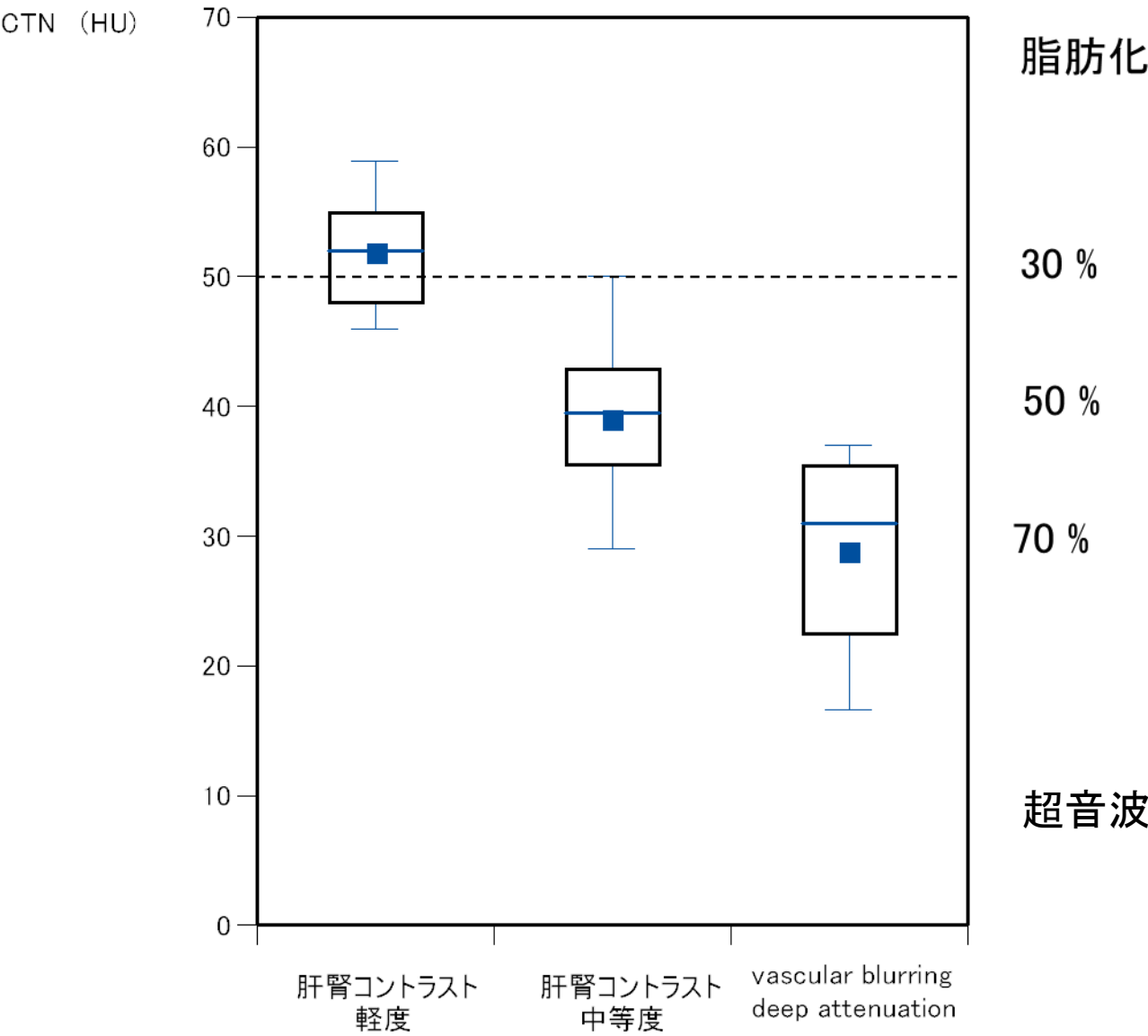
面積	:	1281.67 mm2
平均	:	16.38
最小値	:	-17.00
最大値	:	48.00
S D	:	10.15



→ 70%の脂肪化



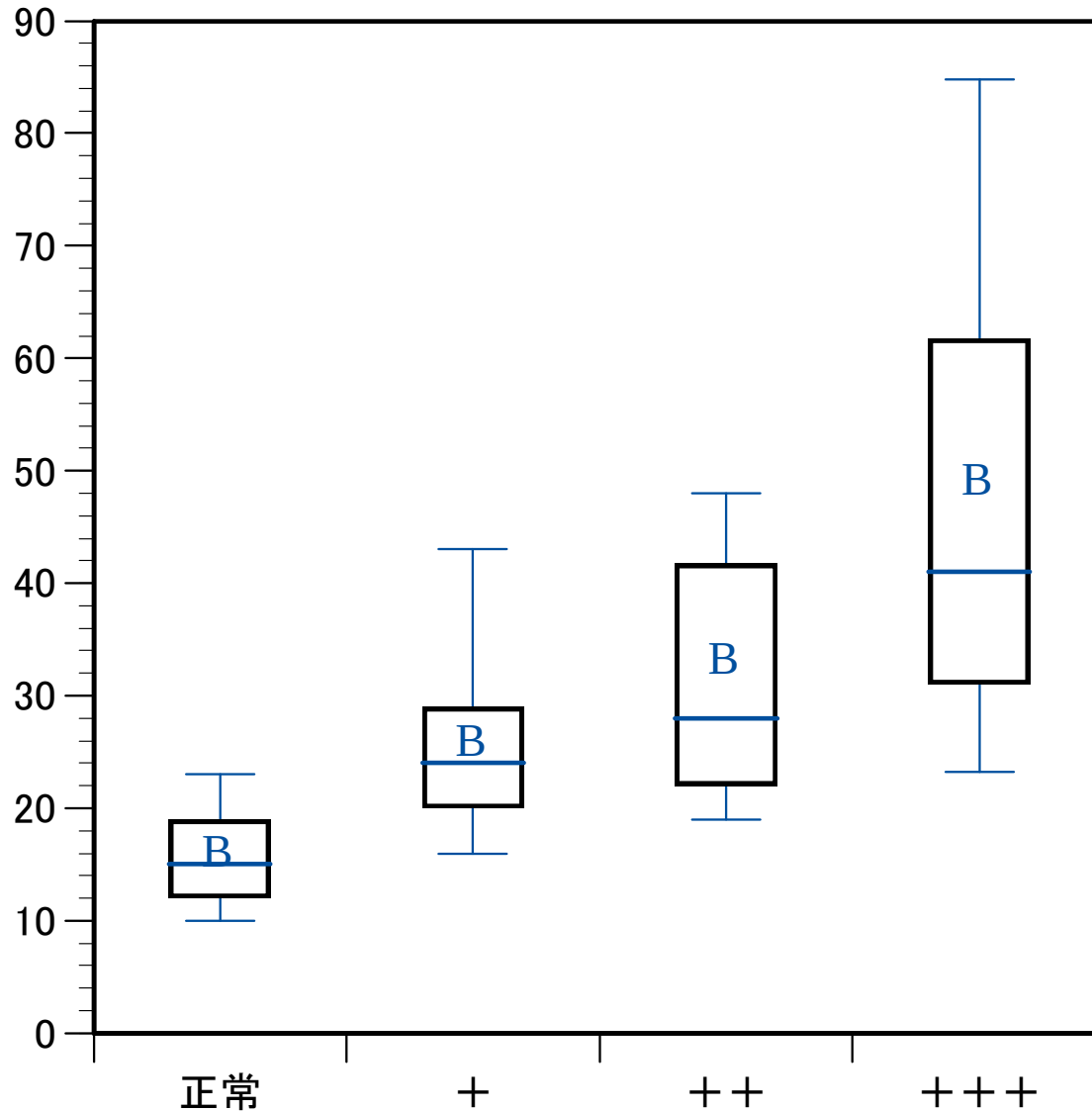
超音波専門医による軽度と中等度の区別は可能か



肝脂肪化の grading とALT が関連する

2011年 日本人間ドック学会誌、25:837-843
健診受診者を対象としたALTの正常値の推定
— 超音波診断による肝脂肪化例の除外の影響 —

ALT値 (IU/L)



- + 肝腎コントラスト軽度
- ++ 肝腎コントラスト中等度
- +++ 肝腎コントラスト
and/or vascular blurring
deep attenuation

脂肪化が高度になるにつれて

肝腎コントラスト（軽度）



脂肪化 < 30%

肝腎コントラスト（中等度）



脂肪肝 30~50%

肝腎コントラスト（高度） +

肝血管不鮮明化
and / or 深部減衰

> 50%

問題は

軽度と中等度の肝腎コントラストの区別は？



熟練者の眼に依存する

さて、30年前の肝腎コントラストの提唱に始まり、ハーモニックエコーの発展を踏まえて診断基準を見直し、実際の脂肪肝の超音波診断基準を提案しました。この診断基準を用いて日々健診受診者の脂肪肝の評価をしておりますが、極めて実用的であると確診しております。生のデータを提示したつもりですが、是非、率直なご意見をお聞きできればと思います。

補足 1

脂肪肝のCT診断をめぐる混乱

肝小葉の30%に相当する脂肪化は
L/S比 < 0.9 で診断できるとされる

しかし、文献上、そのようなことを主張している原著はない？

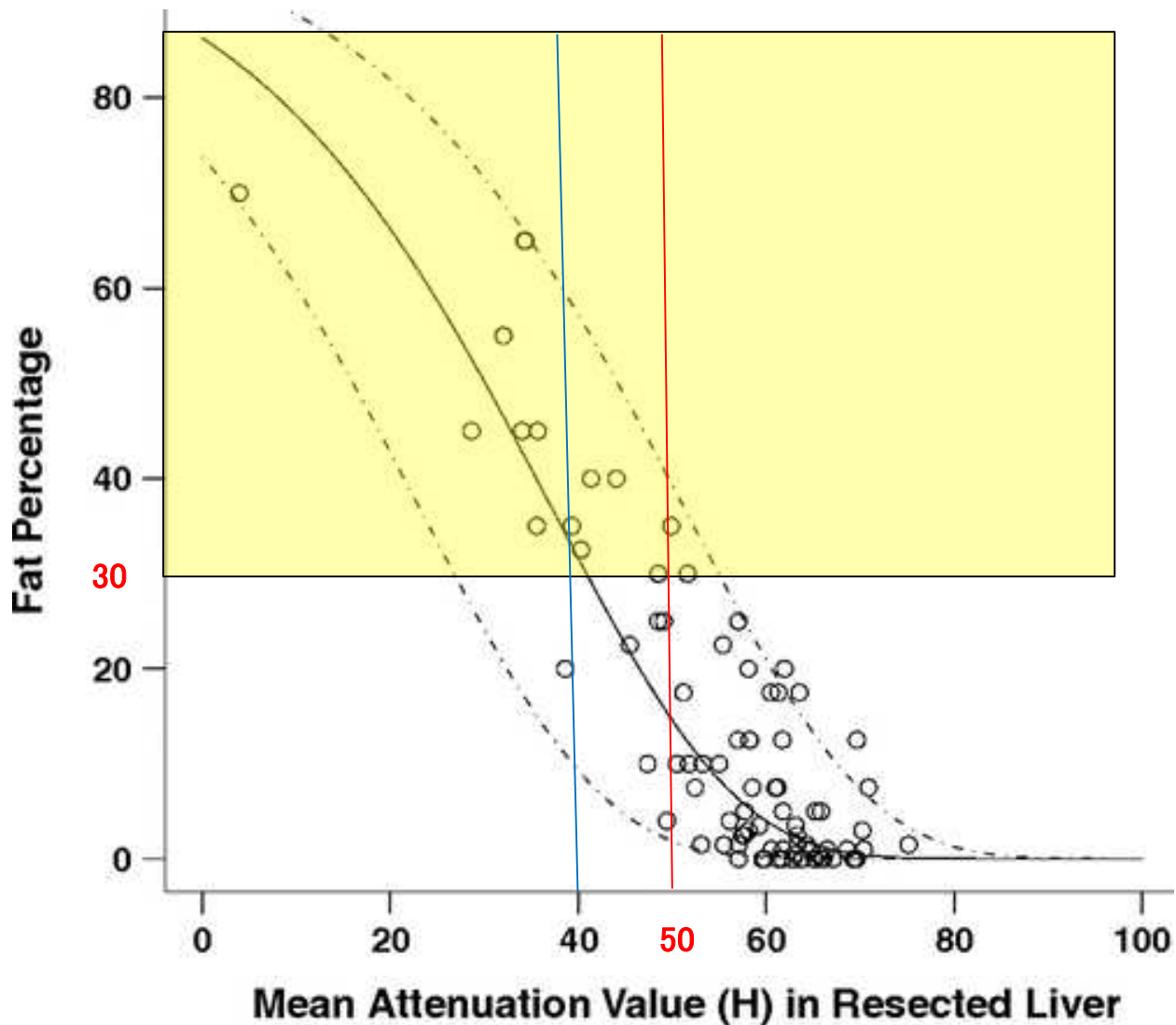
矢島ら・岩崎らの報告より L/S比 < 1.0 が正しい ！

脂肪肝の CT 診断基準に関する報告

	肝小葉の脂肪化	CTN(HU)	L/S比
多田 ら (1979)	33 %	46	
Yajima (1982)	30 %	50	1. 0
Kodama (2001)	25～50%	40	0. 75
Saadeh (2002)	33 %		1. 0
一般的に用いられている L/S比 < 0. 9(出典不明)			
Iwasaki (2004)	30%		1. 1

従来の報告では 肝小葉の30%の脂肪化に相当する L/S 比は 0. 9 と報告されている。30%の脂肪化を検出する我々の L/S 比は 1. 0 (脾の平均CTNが 50)であったが、この gap をどう説明するか ?

Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver
Kodama et al AJR 2007

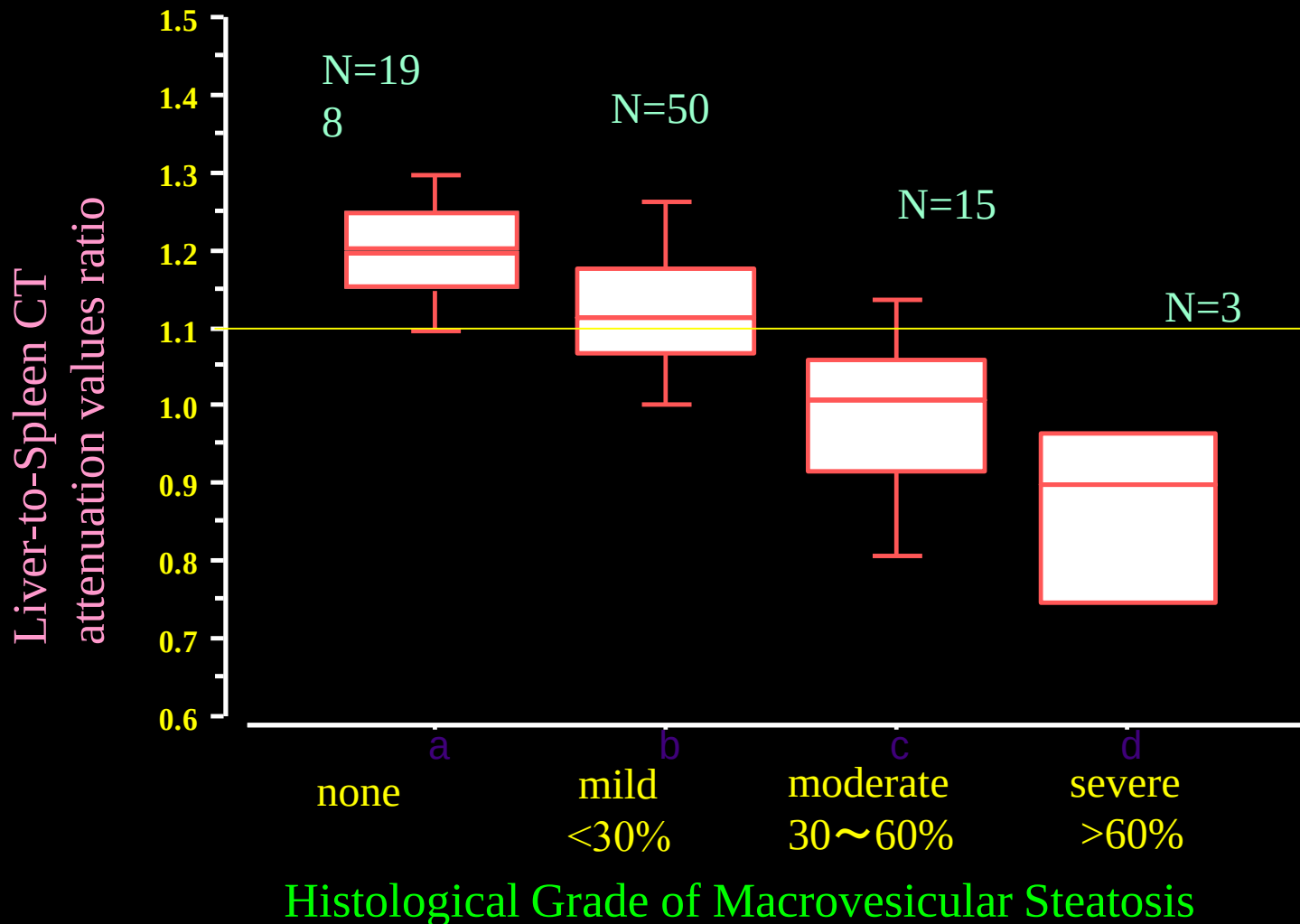


有名なKodama の論文の成績であるが黄色の領域が脂肪肝例である。CTNが 40～60の領域の分布をみるとこの回帰曲線は実際の分布を反映していないように見える。一番左の高度脂肪肝例が曲線を左に引っ張っているようだ(特異点?)。CTN 40 を cut-off とするよりもCTN 50 が確実に脂肪肝症例を検出できると思うが？

Cut-off 値は単なる平均値ではなく病態を確実に検出するための基準値で両者の区別は注意を要する。

Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation.

Iwasaki M et al Transplantation 2004;78:1501-5



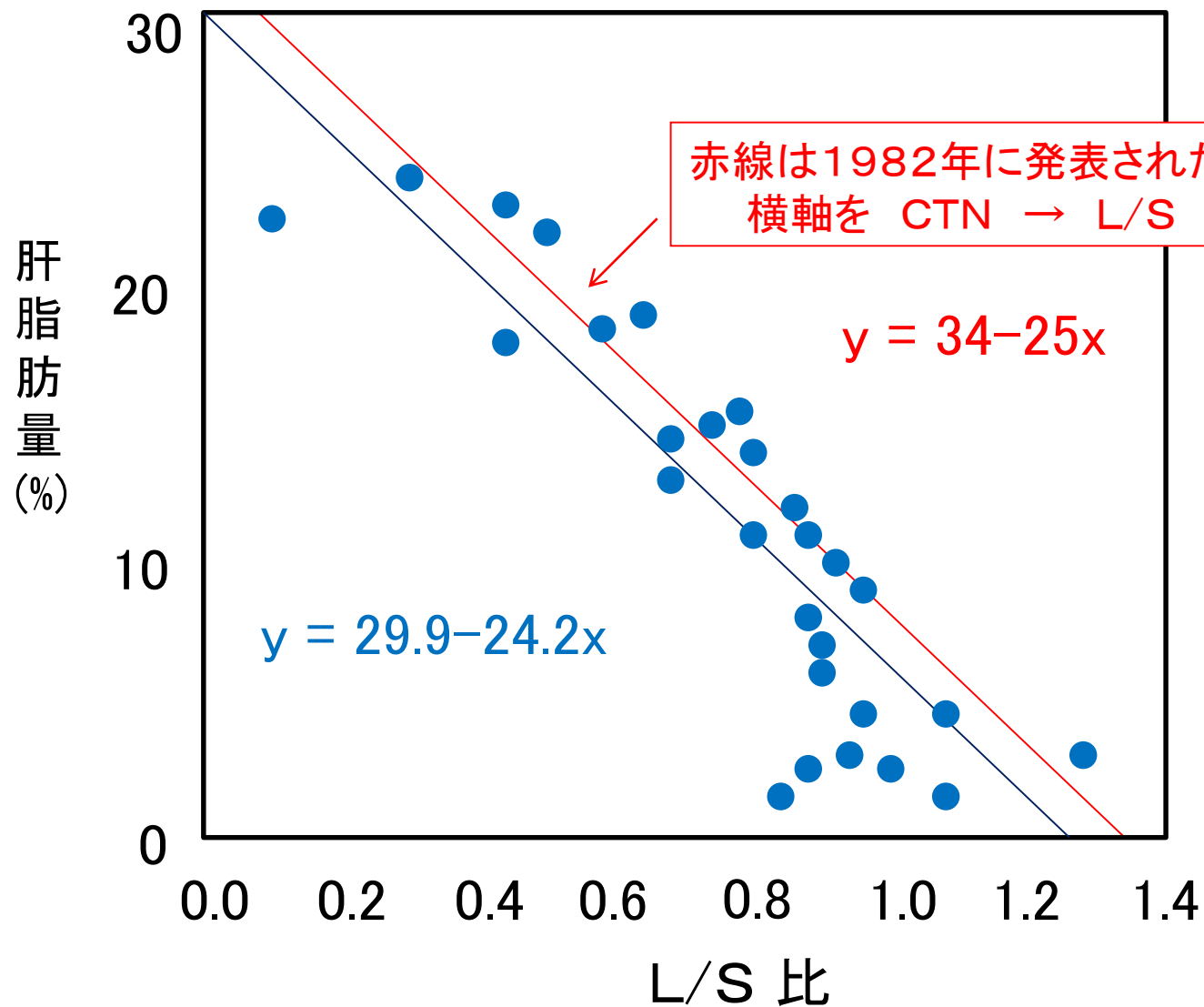
M群のL/S比の中央値は1.0であったがDonor 肝の脂肪肝を除外するカットオフ値としては
L/S比 1.1
を採用している

肝脂質の生化学的定量値と CTNとの相関式より

$$\text{回帰式} \quad y = -0.5x + 34$$

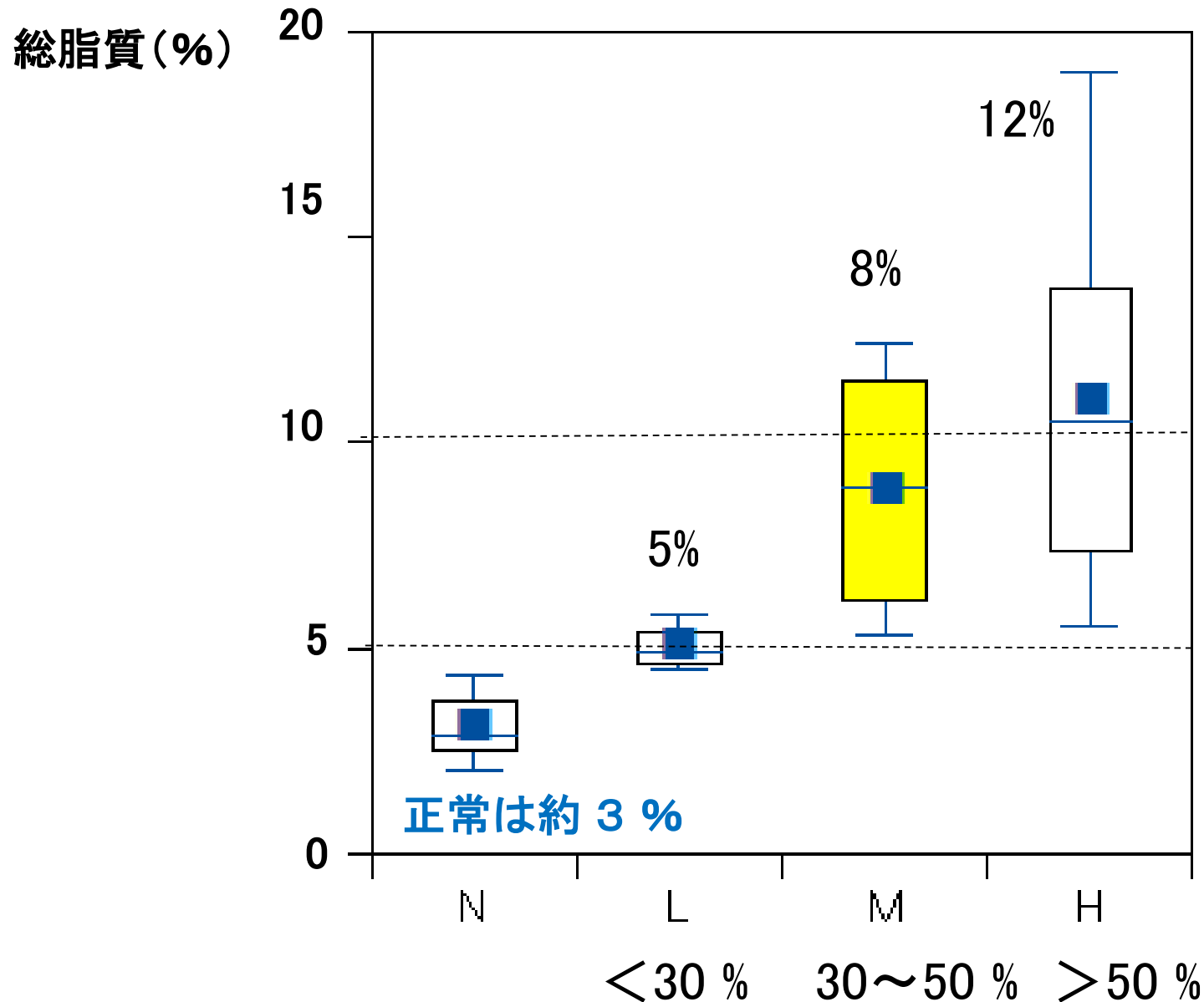
中等度群(30～50%)の平均 CTN、 L/S 比
を推定する

L/S 比と 肝脂肪量の相関図



15年後に発表された
Ricciの報告とほぼ
一致した

組織学的 grading と総脂質値の関係



回帰式 $y = -0.5x + 34$ より計算すると

平均総脂質

CTN

L/S 比

M群(30~50%)	8 %	→	52 H	→	1.04
H群(>50%)	12 %	→	44 H	→	0.88

(脾の平均 CTN 50H)

京都大学肝移植グループよりの報告(岩崎ら)

生体肝移植例 266例 のドナー肝よりの検討

2004年

Transplantation

M群(30~60%) の中央値	→	1.01
H群(> 60%)	→	0.9

東北地方で最初に導入された日本で3番目のCT装置の

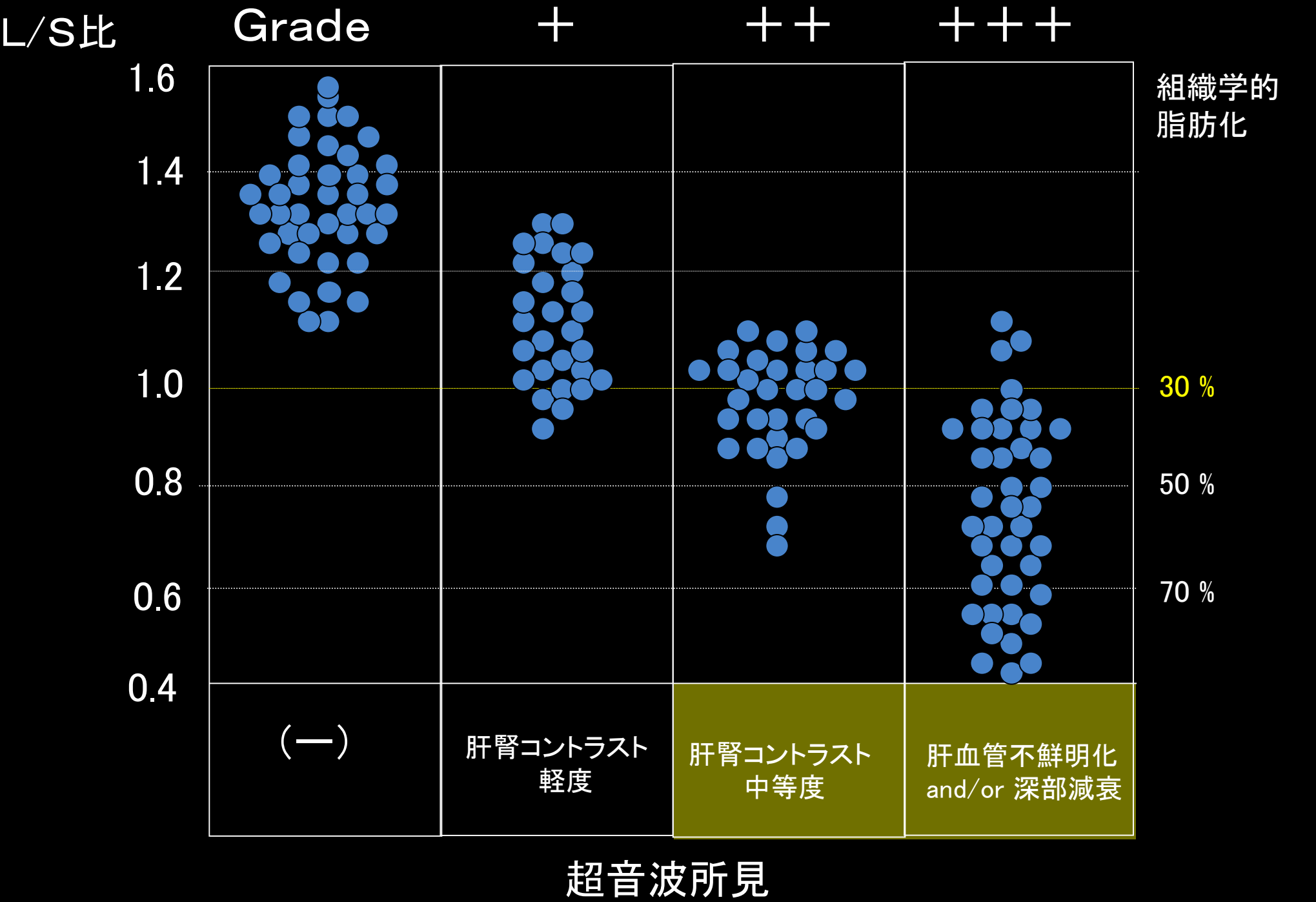
正常肝のCTNの平均値 66 HU

脾 50 HU

30% の脂肪化を診断する CTN < 50



L/S 比 < 1.0



出典不明のままに肝小葉の30%の脂肪化を検出する
L/S比 は 0.9 とされてきたが、矢島・岩崎のデータ
が一致したことより L/S比 1.0 が正しいと考える。

International J に掲載されている 原著でも下記の
著者は L/S 比 1.0 を採用している

Azuma K, et al. Higher liver fat content among Japanese
in Japan compared with non-Hispanic Whites in the U.S.
Metabolism 2009;58:1200–1207.

Tsushima A, et al. Spleen enlargement in patients with
Nonalcoholic fatty liver. Dig Dis Sci 2000;45:196–200.

補足 2

脂肪肝の定義をめぐる混乱

その後、肝小葉 $\geq 30\%$ に相当する脂肪化のカットオフ値を
L/S比 0.9 とする論文をみつけた ！

Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors:

Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment¹

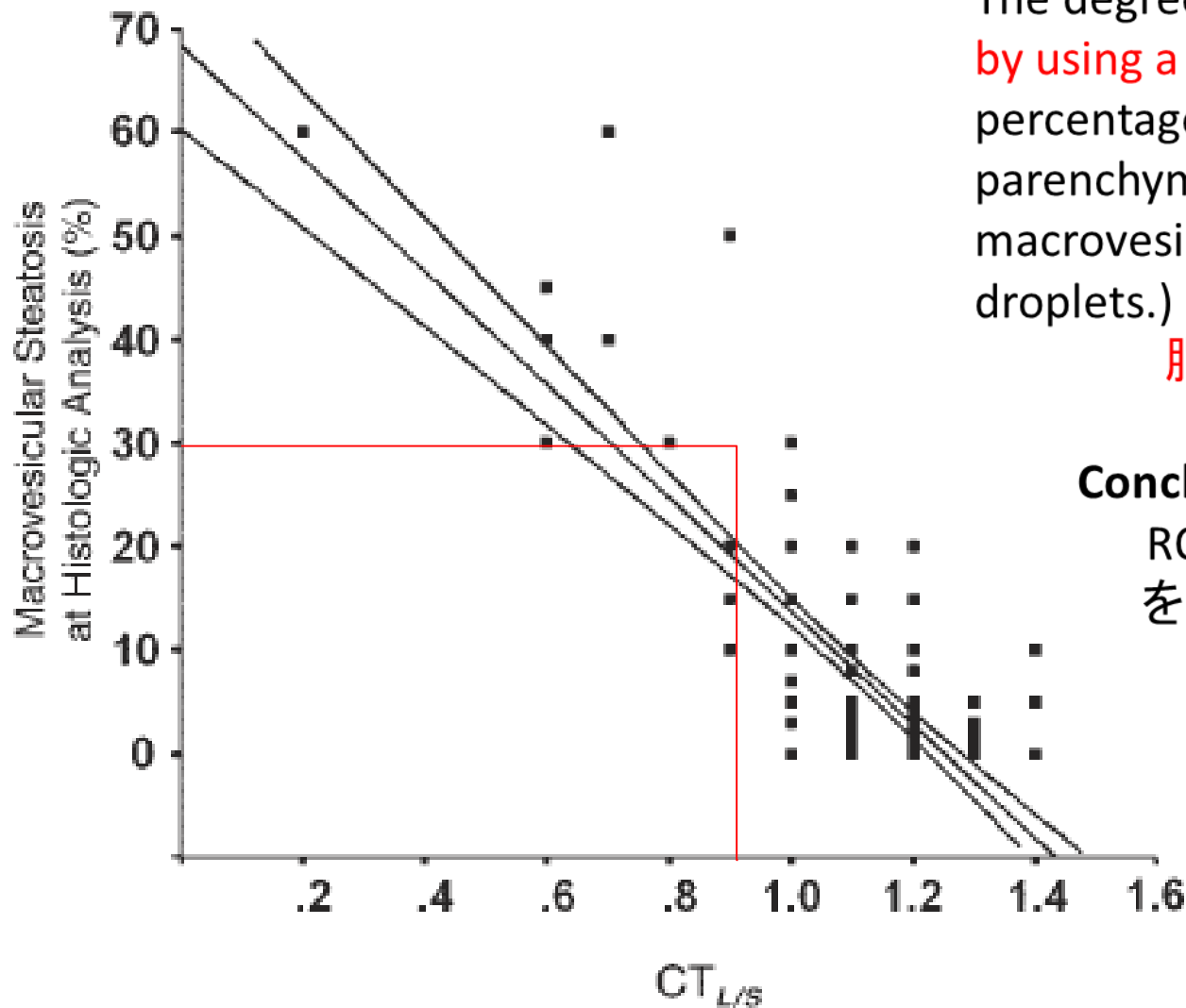
Seong Ho Park, MD

Purpose:

To determine prospectively the diagnostic performance of

Results:

Limits of agreement were -14% to 14% for $CT_{L/S}$ and CT_{L-S} and -13% to 13% for CT_{LP} . Performance in diagnosing macrovesicular steatosis of 30% or greater was not significantly different among indices ($P > .05$). Cutoff values of 0.9, -7 , and 58 were determined for $CT_{L/S}$, CT_{L-S} , and CT_{LP} , respectively, and provided a balance between sensitivity and specificity. Cutoff values of 0.8, -9 , and 42 were determined for $CT_{L/S}$, CT_{L-S} , and CT_{LP} , respectively, and yielded 100% specificity for all indices, with corresponding sensitivities of 82%, 82%, and 73% for $CT_{L/S}$, CT_{L-S} , and CT_{LP} , respectively.



Histologic analysis

The degree of steatosis was quantified by using a scale that was based on percentages (ie, the amount of liver parenchyma that was replaced by macrovesicular and microvesicular steatotic droplets.)



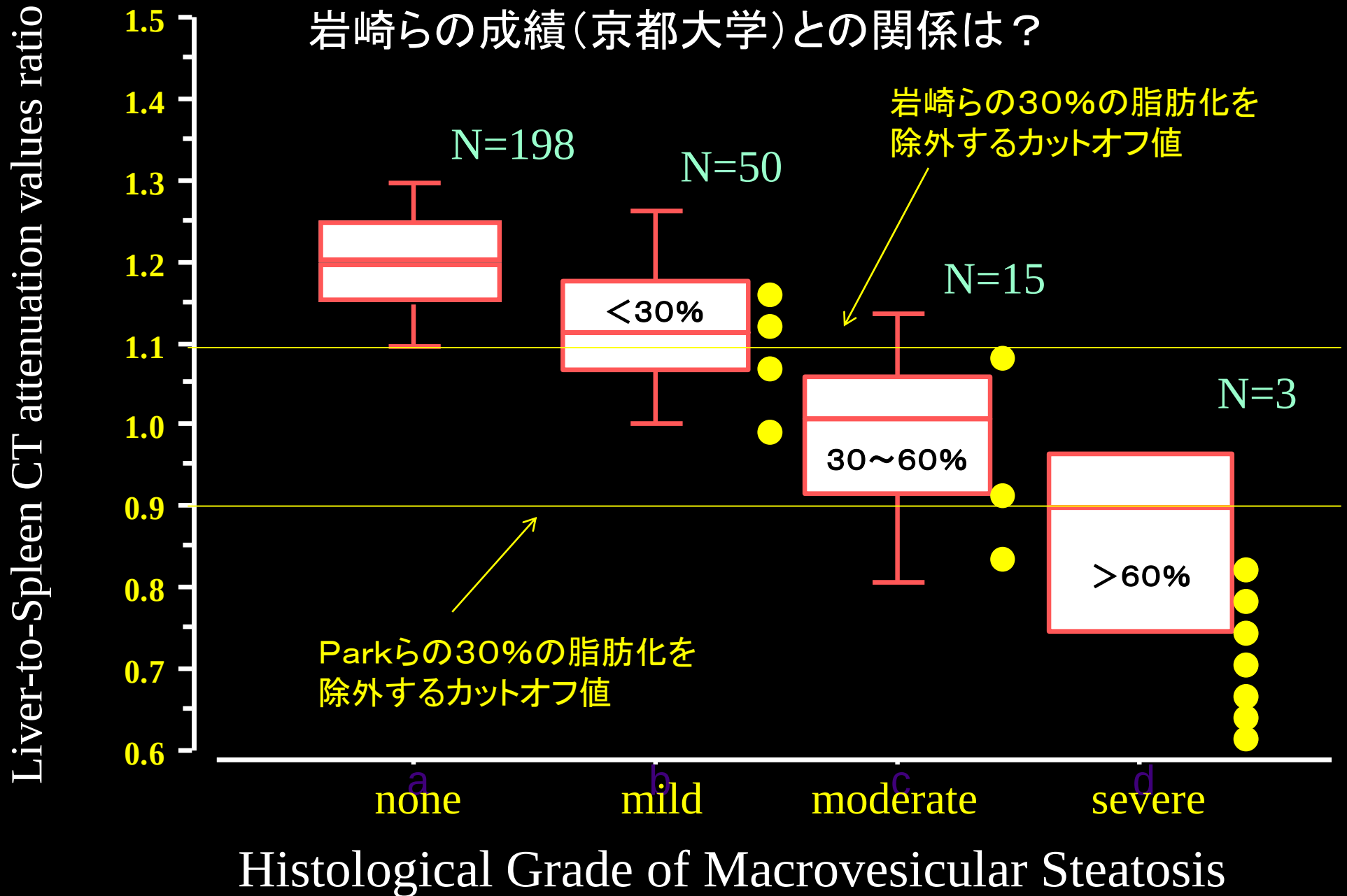
脂肪滴の面積比を問題にしている

Conclusion

ROC解析より、30%以上の脂肪化を検出する

L/S 比の至適カットオフ値 0.9

同じく生体肝移植のドナーを対象とした
岩崎らの成績(京都大学)との関係は？



同じ 生体肝移植例での検討でありながら
岩崎の成績とParkの成績が同一の対象で
論じているとは思われない



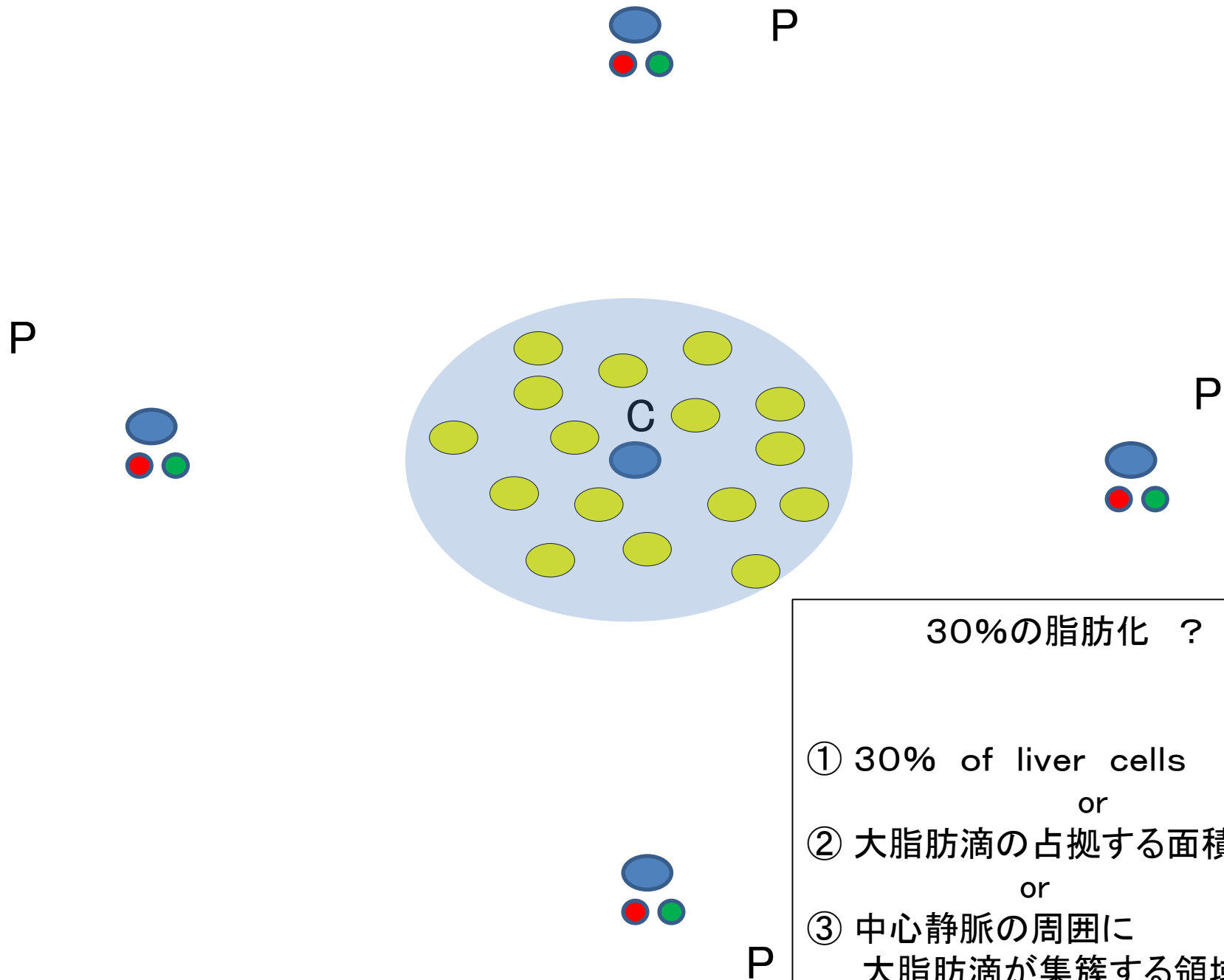
30%の肝脂肪化の定義が異なっている可能性

組織学的に 30%、33%、20%、あるいは 10%、5% と言っても果たして 共通の土俵で話をしているのか？

形態学的に脂肪化の程度を論じる場合に、
全細胞に占める脂肪化細胞の割合なのか、
小葉あるいは視野中に占める脂肪滴の面積の割合（計測が必要）
大脂肪滴が集簇する領域の割合（目視）
なのかという点において混乱がある
ように思われる。

(1980) 肝臓学会東部会シンポジウム
北里大学病理の奥平教授は、“肝小葉の1/3以上の領域”と明らかに脂肪的の占める領域を問題
としているが、
↓
目視

(1982) 雑誌、肝胆膵
京都府立大学の瀧野教授は“全細胞の10%以上”に大型の脂肪滴を認める場合には
脂肪肝として扱うのが妥当、30%ぐらいに大型脂肪滴を有する例は著明な脂肪肝に
見える、としている。
っし
S ↓
組織計測



Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting

Lennart E Franzén¹, Mattias Ekstedt², Stergios Kechagias³ and Lennart Bodin⁴

¹Department of Pathology, Clinical Research Centre, University Hospital, Örebro, Sweden; ²Department

Modern Pathology 2005

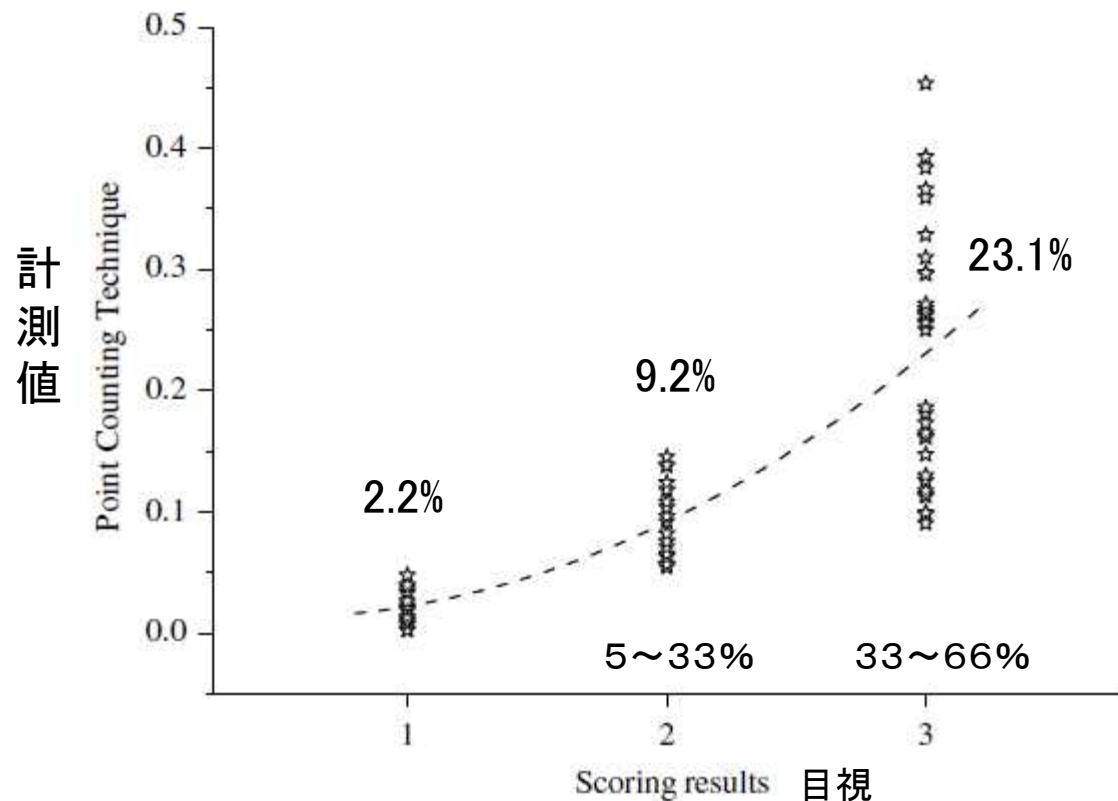


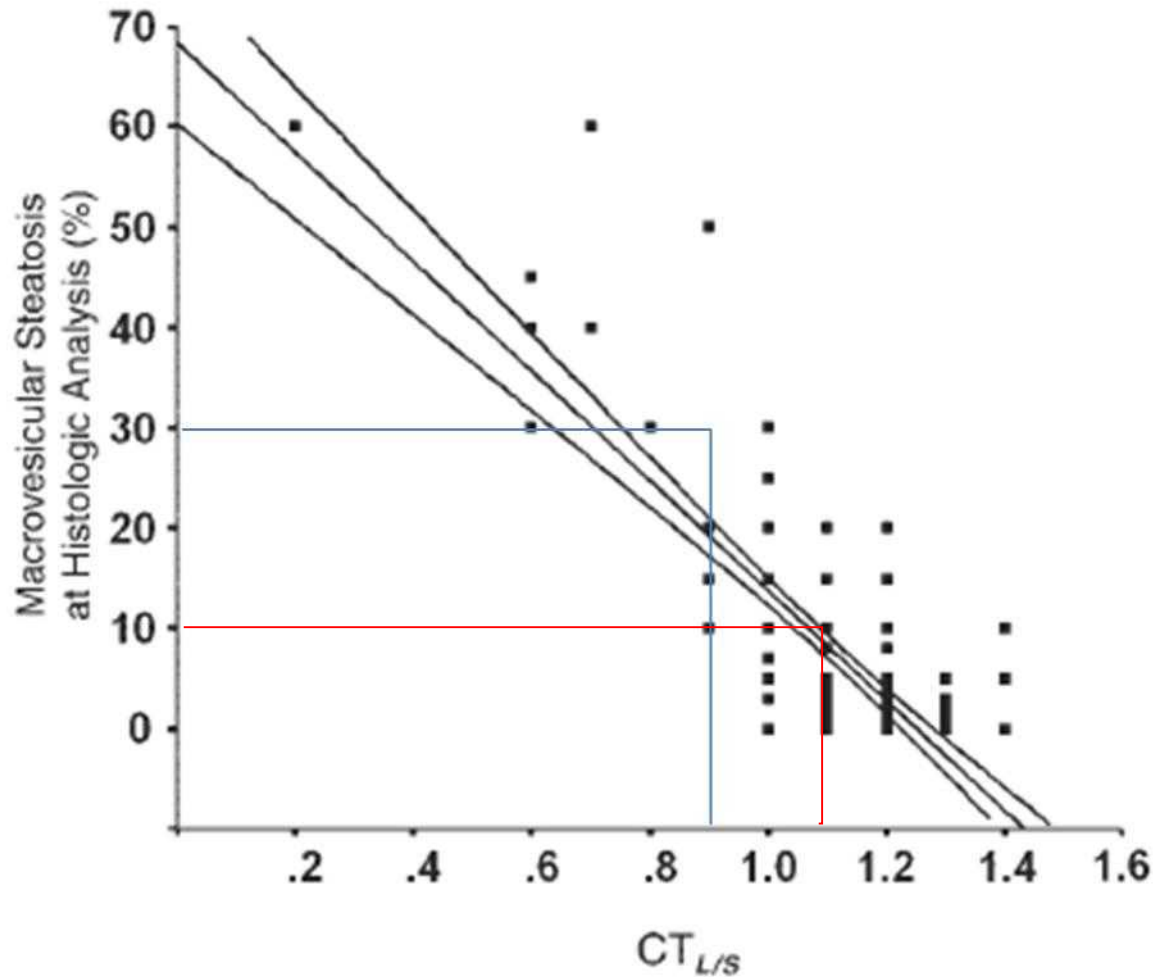
Figure 1 Scatterplot for point counting technique vs scoring results. Second degree polynomial fitted to the observations, ---

Steatosis grade 2 の
面積比の平均値 9.2%



やはり 30%に相当する
面積比は 10% でしょうか

先程の Park らの成績より 面積比 10% に相当する
L/S 比を求めると



↓
L/S 比 1.1

↓
岩崎論文と一致した

つまり、岩崎論文 と Park論文 の差は脂肪肝の定義の差にあった！
(目視) ↔ (面積比の計測)

目視での脂肪化30% に相当する L/S比 は

生体肝移植のドナーでは	1. 1	(岩崎)
健診では	1. 0	(矢島)