

C 型慢性肝疾患の肝線維化診断における 2D-shear wave elastography の有用性

阿部珠美, 黒田英克,
藤原裕大, 宮坂昭生, 滝川康裕

岩手医科大学医学部, 内科学講座消化器内科肝臓分野

(Received on January 19, 2018 & Accepted on February 12, 2018)

要旨

C 慢性肝疾患診療において, 患者の予後や肝癌発生率に密接に関係する肝線維化の状態を評価することは極めて重要である. これまでの肝線維化診断のゴールドスタンダードは肝生検であったが, 侵襲性やサンプリングエラーなどの問題から非侵襲的肝線維化診断法の確立が期待され, 超音波弾性イメージング法が注目を集めている. 本研究では超音波エラストグラフィの中でも最新の 2D-shear wave elastography (2D-SWE)

を用い, C 型慢性肝疾患における肝線維化診断能に関し既存の血清線維化マーカーと比較し評価した. 2D-SWE を用いて測定した shear wave velocity は, 肝線維化進展と共に段階的に上昇し, 肝線維化診断能は曲線下面積で F4 : 0.952, F3 以上 : 0.932, F2 以上 : 0.871, F1 以上 : 0.824 であり, いずれも血清線維化マーカーより有意に優れていた. 2D-SWE は, C 型慢性肝疾患における肝線維化診断に有用と考えられた.

Key words : 2-D shear wave elastography, liver fibrosis, hepatitis C, ultrasound

I. 緒 言

C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV) 感染による慢性肝疾患は, いまだ肝細胞癌の成因として最多であるものの, 抗ウイルス療法の進歩に伴い罹患者数の減少が期待されている¹⁻⁴⁾. しかし, ウイルス排除後の発癌の予測・予防, 門脈圧亢進症の併発や肝不全のリスク判定, 予後予測や肝移植適応判断のためには, 肝線維化を正確に評価することが重要と考えられている⁵⁻⁷⁾. 従来, 肝線維化進展評価のゴールドスタンダードは肝生検検査による病理診断とされていた^{8,9)}. しかし, 肝生検検査は, 侵襲的で出血や疼痛のリスクを伴い, 繰り返し施行する

には不向きな検査である¹⁰⁻¹²⁾. また, 生検検査で採取できる組織は肝臓全体の約 1/50000 であり, 20 mm 以上の組織標本でも約 25% のサンプリングエラーが生じると報告されている¹³⁾. そこで, 非侵襲的肝線維化診断法として血清線維化マーカーの開発が進み, 主に Hyaluronic acid (HA), Type IV collagen 7S (IV-c-7S), また, Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) が臨床活用されている¹⁰⁻¹²⁾. さらに, 血液検査データや年齢などの一般臨床検査を複合的に組み合わせた APRI [aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index] や FIB-4 index などの肝線維化予測式が有用であるとの報告が散見される¹⁴⁻¹⁸⁾.

一方, 肝線維化をより低侵襲かつ高精度に診断するため, 画像診断モダリティを用い肝臓

Corresponding author: Tamami Abe
mokosantokosan@yahoo.co.jp

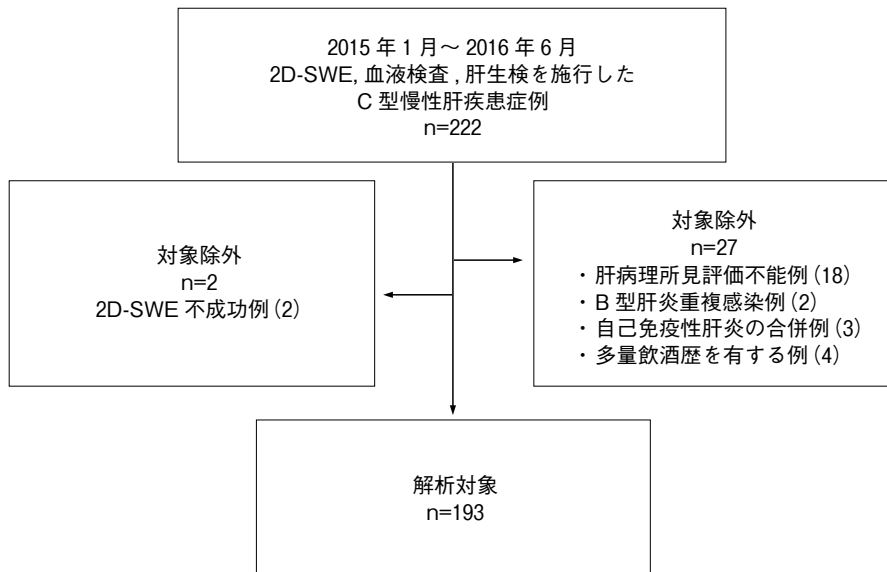


図1. 本研究のフローチャート

の弾性率を測定する手法「エラストグラフィ」が注目を集めている。2015年には、世界超音波医学学術連合大会 (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, WFUMB) の超音波エラストグラフィガイドラインにおいて、1) Vibration controlled transient elastography (VCTE), 2) Point shear wave elastography (pSWE), 3) Two dimensional shear wave elastography (2D-SWE), 4) Strain elastography の4機器が提示された¹⁹⁾。また、同年のヨーロッパ肝臓学会 EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines においては、超音波エラストグラフィは、肝線維化評価の第一選択として用いることが望ましく、血清学的な診断法との相補的な使用により診断精度が上昇することが示された²⁰⁾。なかでも、エラストグラフィ技術進歩を象徴する最新のモダリティが2D-SWEである。2D-SWEは、櫛状の複数プッシュパルスを採用し、1回の送信で広範囲の定量測定を可能としている²¹⁻²³⁾。さらに、2D-SWEの最大の特徴は二次元カラーマッピング化であり、視覚的な組織弾性評価も可能である²¹⁻²⁸⁾。しかし新規の手法のため、現時点で信頼できる2D-SWEのエビデンスに乏しく、データの集積

が望まれているのが現状である。本研究において我々は、C型慢性肝疾患例を対象に2D-SWEの肝線維化診断における有用性について、既存の血清線維化マーカーと比較し検討した。

II. 研究対象および方法

1. 対象

2015年1月から2016年6月において、当科にて試験登録前にインフォームドコンセントを実施し、文章による同意を得て、血液検査、肝生検検査および2D-SWEを施行したC型慢性肝疾患222例を対象とした。C型慢性肝炎の診断は、HCV抗体かつHCV-RNA陽性のものとした。飲酒歴を有する例4例〔過去12ヵ月における飲酒量が男性； ≥ 40 g/日 (n=2)、女性； ≥ 20 g/日 (n=2)〕、B型肝炎重複感染例〔HBs抗原陽性例 (n=2)〕、原発性胆汁性胆管炎または自己免疫性肝硬変の重複例 (n=3) は解析対象より除外された。また、肝組織標本が15 mm未満または門脈域6ヵ所未満の症例 (n=18) は、肝病理所見の評価不能例のため解析対象外とし、さらに、剪断波弾性波速度〔shear wave velocity: SWV (m/s)〕測定不成功例 (n=2) を含めた計193例の患者を最終的な解析対象とし

表 1. 患者背景

Variables	n = 193
Sex (male/female)	114 / 79
Mean age (years)	66.1 ± 10.2
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3.4
T.Bil (mg/dL)	0.7 [0.5-0.9]
AST (U/L)	44.9 [26.0-51.0]
ALT (U/L)	44.1 [23.0-53.0]
Alb (g/dL)	4.0 [3.6-4.3]
PT (%)	91.5 [82.1-98.8]
Plt (× 10 ⁴ /mm ³)	14.9 [10.7-18.6]
HA (ng/mL)	212.8 [47.6-254.1]
IV-c-7S (ng/mL)	8.9 [4.5-8.0]
M2BPGi (C.O.I)	1.9 [0.9-4.3]
FIB-4 index	2.81 [1.85-5.09]
APRI	0.75 [0.44-1.28]
Fibrosis score (%)	
F0	32 (16.6)
F1	41 (21.2)
F2	37 (19.2)
F3	24 (12.4)
F4	59 (30.6)
Activity grade (%)	
A0	6 (3.1)
A1	126 (65.3)
A2	61 (31.6)
Steatosis category (%)	
S0 (< 5%)	174 (90.3)
S1 (5%-33%)	19 (9.7)

The values represent the mean ± standard deviation or the median [25-75th percentile].

Abbreviations: BMI, body mass index; T.Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Alb, albumin; PT, prothrombin time; Plt, platelet count; HA, hyaluronic acid; IV-c-7S, type IV collagen 7S; M2BPGi, mac-2 binding protein glycosylation isomer; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index.

た. 本研究のフローチャートを図 1 に, 患者背景を表 1 に示す. 本研究はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い, 岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 H26-124).

2. 方法

1) 2D-SWE による剪断弾性波速度の測定



図 2. 2D-SWE による SWV の測定画面.

超音波機器は LOGIQ E9 (GE Healthcare) を使用. 肝 S5, 深度 3.6 cm 以深に, 3.0 × 1.5 cm の ROI を設置. 計測には ROI 中央に直径 1.0 cm の円形測定域を固定設置し, 自然呼吸停止下で肝右葉の剪断波弾性波速度 [shear wave velocity: SWV (m/s)] を測定した.

超音波機器は LOGIQ E9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), 探触子は C1-6-D コンベックスプローブ (4 MHz) を使用した. 2D-SWE は, 15 年以上の超音波検査経験のある 2 名の医師により, 半年の練習期間を得て施行された. 背臥位, 右肋間走査で肝 S5, 深度 3.6 cm 以深に 3.0 × 1.5 cm の regions of interest (ROI) を設置した. ROI の中央に直径 1.0 cm の円形測定域を固定設置し, 肝生検検査, 血液検査と同日に自然な呼吸停止下で肝右葉の SWV を測定した. 測定画面を図 2 に示す. 測定は同一部位より 10 回連続して行い, 中央値を最終測定結果とした. 本研究では, カラーマップの欠損域が全領域の 50% 以上を示した例を測定非信頼例と定義し, 測定信頼例が 6 回 (60%) 以上, かつ四分位範囲 / 測定中央値が 30% 以下となる例を測定成功例とした.

2) 肝生検検査と肝病理組織学的検討

2D-SWE 施行と同日に, SWV 測定と同部位より 14 gauge 生検針を用いて超音波下肝生検検査を施行した. 肝病理組織学的診断は, 本学の経験ある病理学者により SWV 測定結果情報を伏せた状態で評価が行われた. METAVIR

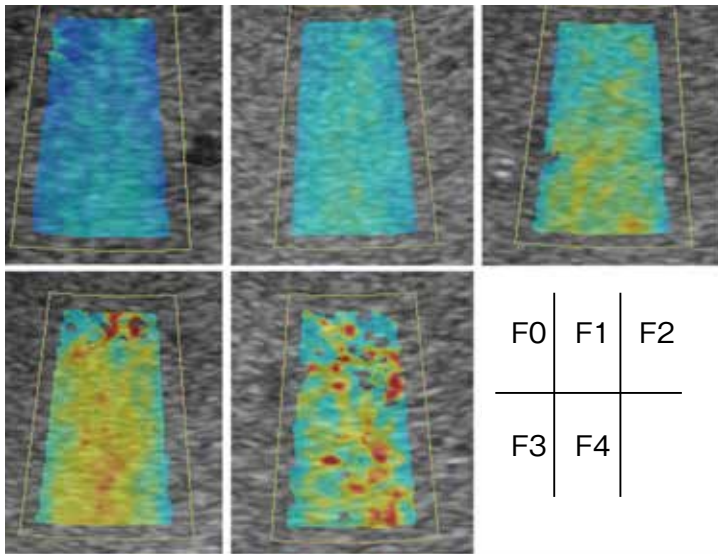


図3. 肝線維化 stage 別のカラーマップパターン。
肝線維化進展に伴い、均一な青色から水色、次第に不均一な黄色や赤色の混在を認めた。

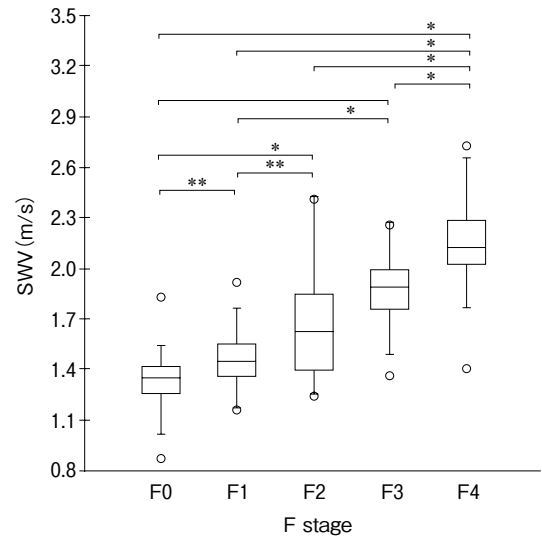


図4. 肝線維化 stage 別の SWV.

scoring system に基づき、肝線維化程度を F0：線維化なし，F1：門脈域の線維性拡大，F2：線維性架橋形成，F3：小葉のひずみを伴う線維性架橋形成，F4：肝硬変に分類した³⁰⁾。また、壊死・炎症所見の程度を A0：壊死炎症なし，A1：軽度の壊死炎症所見，A2：中等度の壊死炎症所見，A3：高度の壊死炎症所見の4段階で評価した。肝脂肪化割合の程度は，S0：5%未満，S1：5-33%，S2：34-66%，S3：67%以上の4段階で評価した。

3) 血液検査

2D-SWE 施行と同日に、血液検査を施行し血小板値 (platelet, Plt)，アルブミン (albumin, Alb)，AST, alanine aminotransferase (ALT)，総ビリルビン (total bilirubin, T.Bil)，プロトロンビン時間 (prothrombin time, PT) や M2BPGi を測定した。また、肝線維化スコアである APRI: $[\text{AST (IU/L)} / \text{upper limit of normal AST (IU/L)}] \times 100 / \text{Plt (10}^9/\text{L)}$ ，FIB-4 index: $[\text{AST (IU/L)} \times \text{age (years)} / \text{Plt (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{1/2}$ を算出し、SWV との相関関係を検討した。

4) 統計解析

連続変数は、Kolmogorov-Smirnov 検定を用い正規分布について検定した。連続変数は、必要に応じ平均値 \pm 標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示した。統計学的解析は SPSS version 23 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用した。SWV と各因子との比較は Spearman の順位相関係数検定を用い、 $p < 0.05$ で相関係数が 0.40 以上を有意な相関関係ありとした。多重比較は、Kruskal-Wallis の検定、Bonferroni 補正の Mann-Whitney U 検定を用いた。受信者動作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 解析により、肝線維化 stage を識別するためのカットオフ値および曲線下面積 (area under the curve, AUC) を算出した。2D-SWE と血清線維化マーカーの AUC は、DeLong らの手法に準じ比較した³¹⁾。

III. 結 果

1) 2D-SWE の測定成功率と肝線維化ステージ別の SWV

本研究での SWV 測定成功率は 98.9%

表 2. SWV と血液検査データとの相関

Parameters	r	p
Sex	0.147	0.008
Age	0.188	0.003
BMI	0.109	0.133
T.Bil	0.239	0.001
AST	0.514	<0.001
ALT	0.376	<0.001
Alb	-0.469	<0.001
PT	0.407	<0.001
Plt	-0.615	<0.001
HA	0.695	<0.001
IV-c-7S	0.732	<0.001
M2BPGi	0.725	<0.001
FIB-4 index	0.701	<0.001
APRI	0.699	<0.001

Abbreviations: SWV, shear wave velocity; BMI, body mass index; T.Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Alb, albumin; PT, prothrombin time; Plt, platelet count; HA, hyaluronic acid; IV-c-7S, type IV collagen 7S; M2BPGi, mac-2 binding protein glycosylation isomer; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index.

(193/195) であった。測定不能となった 2 例は、適切な呼吸停止が困難な症例であった。1 人あたりの測定に有した平均時間 3.4 ± 0.6 分であった。図 3 に肝線維化 stage 別のカラーマップパターンの代表的所見を示す。肝線維化の進

行に伴い、均一な青色から水色、次第に不均一な黄色や赤色の混在を認めた。肝線維化 stage 別の SWV の中央値は、F0 (32) : 1.35 (1.25-1.40) m/s, F1 (41) : 1.45 (1.37-1.56) m/s, F2 (37) : 1.63 (1.38-1.55) m/s, F3 (24) : 1.88 (1.40-1.84) m/s, F4 (59) : 2.12 (2.01-2.28) m/s であり、肝線維化進展に従い段階的上昇を示した ($p < 0.01$) (図 4)。

2) SWV と血液検査値および肝線維化スコアとの相関

SWV は、AST ($r = 0.514$, $p < 0.001$), Alb ($r = -0.469$, $p < 0.001$), PT ($r = 0.407$, $p < 0.001$), PLT ($r = -0.615$, $p < 0.001$), HA ($r = 0.695$, $p < 0.001$), IV-c-7S ($r = 0.732$, $p < 0.001$), M2BPGi ($r = 0.725$, $p < 0.001$), FIB-4 index ($r = 0.701$, $p < 0.001$) や APRI ($r = 0.699$, $p < 0.001$) とで統計学的に有意な相関を認めた (表 2)。

3) 壊死・炎症および脂肪化 grade 別の SWV

壊死・炎症 grade 別の SWV の中央値は、A0 (6) : 1.41 (1.33-1.56) m/s, A1 (126) : 1.50 (1.38-1.85) m/s, A2 (61) : 2.01 (1.78-2.17) m/s で、壊死・炎症の程度に伴い段階的上昇を示した ($p < 0.01$)。一方、脂肪化 grade 別の SWV は、S0 (174) : 1.69 (1.39-2.02) m/s, S1 (19) : 1.78 (1.50-2.01) m/s であり、統計学的有意差は認められなかった (図 5)。

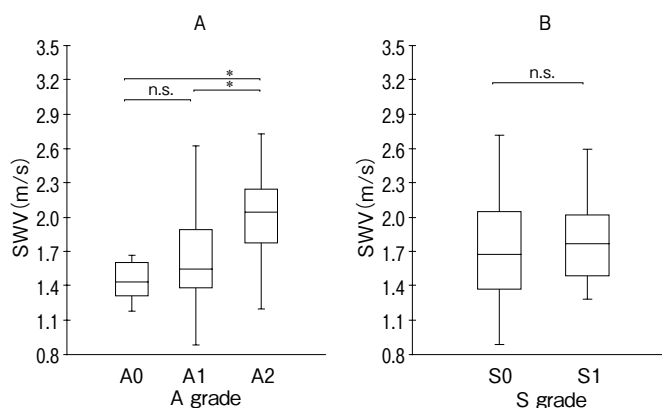


図 5. 壊死・炎症および脂肪化 grade 別の SWV.
A, 壊死・炎症 grade 別; B, 脂肪化 grade 別の SWV.

表 3. 各線維化ステージ別の診断能

Parameters	F4	$\geq F3$	$\geq F2$	$\geq F1$
AUROC	0.952	0.945	0.899	0.848
95% CI	0.920-0.984	0.909-0.981	0.828-0.931	0.787-0.909
Optimal cutoff	1.926	1.794	1.554	1.457
Sensitivity	0.889	0.887	0.884	0.733
Specificity	0.939	0.907	0.841	0.857
PPV	0.851	0.859	0.874	0.961
NPV	0.955	0.926	0.806	0.407
LR+	14.476	9.561	5.297	5.131
LR-	0.118	0.124	0.185	0.312

Abbreviations: AUROC, area under receiver operating curve; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

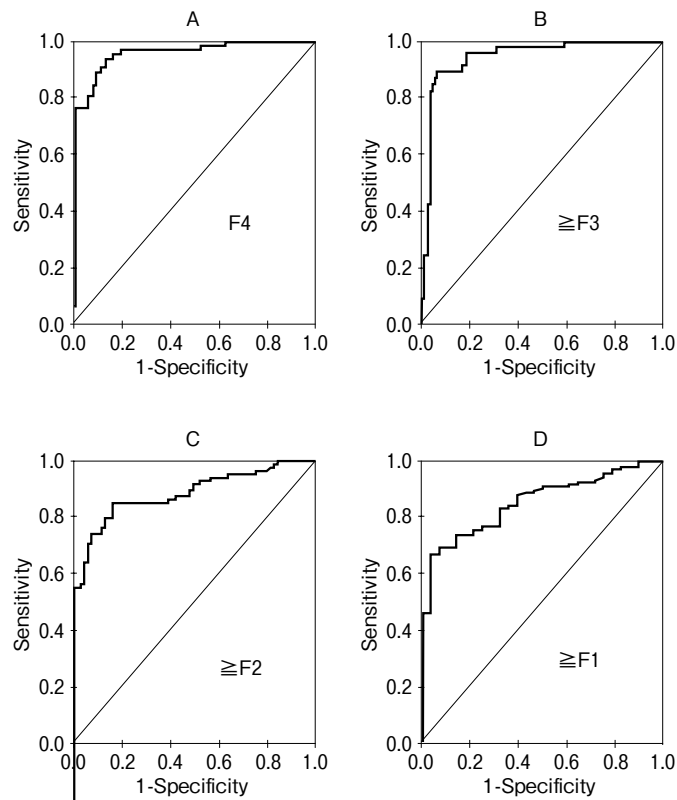


図 6. 2D-SWE の肝線維化診断能.

A, F4 vs F0-3; B, F3-4 vs F0-2; C, F2-4 vs F0-1; D, F1-4 vs F0.

4) 2D-SWE の肝線維化診断能および血清線維化マーカーとの比較

2D-SWE における F4, F3 以上, F2 以上, F1 以上の肝線維化を識別する AUC は, それぞれ 0.952 (95 %CI : 0.920-0.984), 0.945 (95 %

CI:0.909-0.981), 0.899 (95%CI:0.828-0.931), 0.848 (95 %CI : 0.787-0.909) であった (表 3, 図 6). 2D-SWE の AUC は, HA, IV-c-7S, APRI, FIB-4 index や M2BPGi のいずれよりも有意な高値を示した (表 4).

表 4. 血清線維化マーカーと比較した 2D-SWE の肝線維化診断能

Parameters	F4	≥ F3	≥ F2	≥ F1
2D-SWE	0.952	0.945	0.899	0.848
HA	0.901 **	0.848 *	0.813**	0.760**
IV-c-7S	0.911 **	0.902 *	0.838**	0.776**
M2BPGi	0.920 **	0.910 *	0.851**	0.790**
FIB-4 Index	0.916 **	0.889 *	0.849**	0.763**
APRI	0.910 **	0.866 *	0.836**	0.772**

*p < 0.01 (compared with 2D-SWE), **p < 0.05 (compared with 2D-SWE).

Abbreviations: AUROC, area under receiver operating curve; 2D-SWE, two-dimensional shear wave elastography; HA, hyaluronic acid; IV-c-7S, type IV collagen 7S; M2BPGi, mac-2 binding protein glycosylation isomer; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index.

IV. 考 察

超音波弾性イメージング法は、癌や動脈硬化など組織硬化性病変を伴う疾患の画像診断を目的として、1990年頃から研究開発が進められた¹⁸⁻²⁰⁾。以降も超音波診断装置自体およびエラストグラフィの技術は飛躍的な進歩を遂げ、現在、各メーカーから多様なエラストグラフィ搭載装置が販売され、様々な診療分野で活用されている。

VCTEは、装置のトランスデューサーから発する低振幅の剪断波が肝臓を伝播する速度を超音波画像解析法により測定し、この速度を肝弾性値に変換する装置で、商品名FibroScan[®] (Echosens, Paris, French)に搭載されている。VCTEの最大の長所は、他機器を圧倒する豊富なエビデンスの存在で、なかでもC型慢性肝疾患の肝線維化診断における有用性を証明した質の高い報告が多く、メタ・アナリシスも複数存在する^{20, 21, 32, 34-36)}。一方、B-mode画像がないため測定部位が不明瞭である点、測定領域の肝表に腹水が存在する場合は測定できない問題点が指摘されている^{20, 21, 34)}。また、高度脂肪肝や高度肥満例では、測定値の再現性が低下することが報告されており、専用のXLプローブの使用が推奨されている^{32, 34)}。

慢性肝疾患の肝線維化診断に用いられているもう一つの画像検査法としてpSWEがあり、こ

の手法にはSWEの他に音響放射圧 (acoustic radiation force impulse, ARFI) の技術が採用されている^{20, 21, 37, 38)}。ARFIは、超音波の照射によって物体を後方に押しやる力が生じる物理現象のことであり、生体深部の組織を振動させshear waveを発生させる。生体組織を弾性体と仮定すると、shear waveの伝搬速度は組織弾性と相関することが知られているので、発生させたSWVを測ることにより組織弾性の数値測定が可能となる。pSWEの特徴は、B-modeを参照に任意に測定部位の選択が可能な点と、腹水があっても測定可能な点が挙げられる^{37, 38)}。しかし、高度肥満例の測定はVCTE同様に困難であると報告されている^{20, 21, 37, 38)}。

本研究で使用した2D-SWEは、Comb-Push Excitationと呼ばれる櫛状複数プッシュパルスを生体に照射し、組織内にマイクロレベルの変位を生じさせる。次に、変位により発生したshear waveが組織の中を伝播する速度をdirectional filterを介して検出・測定し、組織弾性を評価する^{21, 23, 29)}。一般に、伝搬速度が遅い場合は柔らかな組織であることを示し、速い場合は硬い組織であることを示す。2D-SWEは、腹水症例での測定が可能だけでなく、肥満症例における測定の可能性も報告されている²⁹⁾。さらに、2D-SWEでは通常の超音波診断に用いる汎用プローブの使用が可能であり、超

音波 B-mode で肝内構造物や脈管を可視的に避け、正確な測定を可能とするという TE より秀でた特徴を有する^{21, 23, 29)}。さらに、2D-SWE のカラーマップ表示は、組織弾性値測定において直感的かつ視覚的にも測定に有用な方法であり、VCTE や pSWE より広範囲な領域の肝弾性値を一度に測定することを可能としている²⁹⁾。これは超音波エラストグラフィの臨床効率を改善する可能性がある重要な測定機能であり 2D-SWE の長所の一つとして挙げられ、臨床応用への期待が寄せられる。

本研究で我々は、193 例の C 型慢性肝疾患を対象に 2D-SWE の肝線維化診断精度を検討し、2D-SWE は既存の血清線維化マーカーと比較し、優れた肝線維化診断能を有することを明らかにした。本検討は対象症例が 195 例という小規模研究であったが、HCV 症例のみを対象としたことで背景疾患を統一した解析が可能となり、2D-SWE の基盤研究として重要な所見が得られたと考えられる。また、2D-SWE は操作手順が簡略・簡素化されており、本研究での SWV の測定成功率は、VCTE の既存報告を上回る 98.9% と高率な成績を示した。しかし、本研究では VCTE を含む他のエラストグラフィ機器との比較や、皮下脂肪の厚い高度肥満症例における測定成功率の解析は施行しておらず、今後の重要な課題の一つである。

一方、本研究において SWV は、壊死・炎症の程度に伴い段階的な上昇を示した。本所見により SWV は、肝線維化のみならず肝内の壊死・炎症性変化を反映し変化する可能性が推察された。我々はこれまでに、SWV が肝内の線維化に限らず壊死、炎症、鬱血など様々な組織性状変化から変化することを報告しており³⁸⁾、同所見と矛盾しない結果であった。今後は、壊死・炎症が肝線維化診断にどの程度影響を及ぼすか詳細な解析が必要と考えられた^{39, 40)}。

2D-SWE は、C 型慢性肝疾患における肝線維化診断において、有用な非侵襲的肝線維化診断手法であると考えられた。

稿を終えるにあたり、肝病理評価において御指導と御協力を賜りました本学医学部病理学講座病態病理学分野・増田友之教授および病理診断学講座病理診断科・石田和之准教授、菅井 有教授、そして超音波検査測定に御協力頂いた中央臨床検査部、三上有里子検査技師に心から感謝申し上げます。

利益相反：著者に開示すべき利益相反はない。

References

- 1) **Marcellin P, Asselah T and Boyer N:** Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* **36**, S47-56, 2002.
- 2) **Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, et al.:** Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* **42**, 282- 292, 2005.
- 3) **Wong VS, Wight DG, Palmer CR, et al.:** Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. *J Clin Pathol* **49**, 465-469, 1996.
- 4) **Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, et al.:** Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* **27**, 1435-1440, 1998.
- 5) **Goodman ZD and Ishak KG:** Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* **15**, 70-81, 1995.
- 6) **Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al.:** HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* **32**, 673-684, 2000.
- 7) **Toshikuni N, Arisawa T and Tsutsumi M:** Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. *World J*

- Gastroenterol 20, 2876-2887, 2014.
- 8) **Castera L.**: Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* **142**, 1293-1302, 2012.
 - 9) **Sharma S, Khalili K and Nguyen GC**: Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* **20**, 16820-16830, 2014.
 - 10) **Wong VS, Hughes V, Trull A, et al.**: Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* **5**, 187-192, 1998.
 - 11) **Rockey DC and Bissell DM**: Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* **43**, S113-120, 2006.
 - 12) **Yamada N, Sanada Y, Tashiro M, et al.**: Serum mac-2 binding protein glycosylation isomer predicts grade F4 liver fibrosis in patients with biliary atresia. *J Gastroenterol* **52**, 245-252, 2017.
 - 13) **Maria G and Massimo R**: Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* **24**, 89-97, 2004.
 - 14) **Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al.**: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **38**, 518-526, 2003.
 - 15) **Calès P, Ledinghen V, Halfon P, et al.**: Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* **28**, 1352-1362, 2008.
 - 16) **Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al.**: Performance of the aspartate aminotransferase-to platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta analysis. *Hepatology* **53**, 726-736, 2011.
 - 17) **Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, et al.**: Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **60**, 65-76, 2014.
 - 18) **Sirli R, Sporea I, Bota S, et al.**: A comparative study of non-invasive methods for fibrosis assessment in chronic HCV infection. *Hepat Mon* **10**, 88-94, 2010.
 - 19) **Ferraioli G, Filice C, Castera L, et al.**: WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. *Ultrasound Med Biol* **41**, 1161-1179, 2015.
 - 20) European association for the study of the liver: EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* **63**, 237-264, 2015.
 - 21) **Lee SM, Lee J, Kang HJ, et al.**: Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLoS One* **12**, e0177264, 2017.
 - 22) **Song P, Macdonald M, Behler R, et al.**: Two-dimensional shear-wave elastography on conventional ultrasound scanners with time-aligned sequential tracking (TAST) and comb-push ultrasound shear elastography (CUSE). *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **62**, 290-302, 2015.
 - 23) **Abrams GA, Jamal H, Deeter WT, et al.**: LOGIQ E9 shear wave elastography for detection of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus. *South Med J* **109**, 730-734, 2016.
 - 24) **Sporea I, Bota S, Gradinaru TO, et al.**: Which are the cut-off values of 2D-shear wave elastography (2D-SWE) liver stiffness measurements predicting different stages of liver fibrosis, considering transient elastography (TE) as the reference method? *Eur J Radiol* **83**, 118-122, 2014.
 - 25) **Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, et al.**: Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage. *Ultraschall Med* **37**, 1-5, 2016.
 - 26) **Zheng J, Guo H, Zeng J, et al.**: Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology* **275**, 290-300, 2015.
 - 27) **Christoph F and Yi D**: Shear wave elastography with a new reliability indicator. *J Ultrason* **16**, 281-287, 2016.
 - 28) **Song P, Mellema DC, Sheedy SP, et al.**: Performance of 2-Dimensional ultrasound shear wave elastography in liver fibrosis detection using magnetic resonance elastography as the reference standard: a pilot study. *J Ultrasound Med* **35**, 401-412, 2016.
 - 29) **Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, et al.**: Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by 2D-shear wave elastography: an individual patient data based meta-analysis. *Hepatology* **67**, 260-272, 2018.
 - 30) **Bedossa P and Poynard T**: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C: the METAVIR cooperative study group. *Hepatology* **24**, 289-293, 1996.

- 31) **DeLong ER, DeLong DM and Clarke-Pearson DL:** Comparing areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* **44**, 837-845, 1988.
- 32) **Sirli R, Sporea I, Bota S, et al.:** Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe) monocentric experience. *Eur J Radiol* **82**, e313-316, 2013.
- 33) **Song P, Zhao H, Manduca A, et al.:** Comb-push ultrasound shear elastography (CUSE) : a novel method for two-dimensional shear elasticity imaging of soft tissues. *IEEE trans med imaging* **31**, 1821-1831, 2012.
- 34) **Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al.:** Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* **57**, 1182-1191, 2013.
- 35) **Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, et al.:** Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **49**, 1083-1089, 2009.
- 36) **Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al.:** Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* **276**, 845-846, 2015.
- 37) **Bota S, Herkner H, Sporea I, et al.:** Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* **33**, 1138-1147, 2013.
- 38) **Kuroda H, Kakisaka K, Tatemichi Y, et al.:** Non-invasive evaluation of liver fibrosis using acoustic radiation force impulse imaging in chronic hepatitis patients with hepatitis C virus infection. *Hepatogastroenterology* **57**, 1203-1207, 2010.
- 39) **Monica L, Radu B, Horia S, et al.:** Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis* **17**, 155-163, 2008.
- 40) **Suda T, Okawa O, Masaoka R, et al.:** Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy. *World J Hepatol* **9**, 64-68, 2017.

Comparison of diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and serum biomarkers for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis C patients

Tamami ABE, Hidekatsu KURODA, Yudai FUJIWARA,
Akio MIYASAKA and Yasuhiro TAKIKAWA

Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Received on January 19, 2018 & Accepted on February 12, 2018)

Abstract

In this prospective study, we determined the diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) using the LOGIQ E9 (GE Healthcare) for the noninvasive staging of liver fibrosis in 193 chronic hepatitis C patients, and compared the findings with the accuracy achieved with serum liver fibrosis markers and the fibrosis score (hyaluronic acid, type IV collagen 7S, Mac-2 binding protein glycosylation isomer, aspartate aminotransferase to platelet ratio index and FIB-4). The success rate of 2D-SWE was 98.9%. The median shear wave velocities (SWVs) in patients with stage F0, F1, F2, F3, and F4 were 1.35 m/s, 1.45 m/s, 1.63 m/s, 1.88 m/s, and 2.12 m/s, respectively,

demonstrating a stepwise increase with increasing severity of fibrosis ($p < 0.0001$). The accuracy of 2D-SWE in the prediction of \geq F1, \geq F2, \geq F3, and F4 was 0.848 (95% CI: 0.787-0.909), 0.899 [95% confidence interval (CI): 0.828-0.931], 0.945 (95% CI: 0.909-0.98), and 0.952 (95% CI: 0.920-0.984), respectively. Regarding the diagnostic performance of all fibrosis stages, 2D-SWE was significantly superior to serum liver fibrosis biomarkers. In conclusion, 2D-SWE was significantly correlated with the severity of liver fibrosis and was more useful than liver fibrosis biomarkers for predicting all liver fibrosis grades.
