

びまん性肝疾患の病変進展度診断 — Elastography による硬さ診断，線維化診断を中心に —

住野 泰清

超音波検査は A モードに始まり B モード, M モード, Doppler 法, Color Doppler 法など様々な技法により疾患臓器の形態的, 機能的診断の役に立ってきた。そして十数年前に剪断波伝搬速度 (Shear wave speed) から組織の硬度を算出する FibroScan® (Echosens, フランス), 組織歪み (Strain) からその硬度を算出する Real-time tissue elastography® (日立アロカ株式会社, 日本) が相次いで世の中に送り出され, 組織の硬さを計測する能力が超音波に受けられた。それまでも疾患組織の硬さに関しては, 様々な検討が行われていたが, これら新技術の出現により, 硬さの客観的かつ定量的な評価が容易にできるようになったわけである。以後, 様々な分野で硬さの研究が花盛りとなり, それに伴って数多くの類似

新技術およびそれを搭載した装置が開発された (Table)。筆者らも肝臓に関する検討を行っているが, それにしても組織の硬さの多彩さには驚かされる。これら elastography とよばれる検査を検者として臨床経験すれば, おそらく誰でも実感すると思うが, それまで単純に硬いと考え感じていた疾患組織の硬度が, 同一の疾患であっても様々な数値を示すのである。生身の人間のこと, 同じ病気であってもその程度は様々であり, 硬さが異なるのは当たり前ではある。肝硬変を例にとると, その進行時期によって手触り硬さが明らかに異なることは日常の触診でも感じているはずである。しかし, 誰もが肝硬変は硬いという強い先入観を持っているため, その計測値に驚かされるのである。このような事実のなか, 諸

Table Classification of various elastography methods¹⁾

Elastography method a) Measured physical quantity b) Output	Strain imaging a) Strain (displacement) b) Geometric measures -Strain ratio -E/B size ratio	Shear wave imaging a) Shear wave speed b) Shear wave speed, Young's modulus
Excitation methods		
(A) Manual compression -Palpation, -Cardiovascular pulsation	Strain elastography -Real-time tissue elastography™ (Hitachi Aloka) -Elastography (GE, Philips, Toshiba) -ElastoScan™ (Samsung) -eSieTouch™Elasticity Imaging (Siemens)	
(B) Acoustic radiation force impulse	ARFI Imaging -Virtual Touch™Imaging (Siemens)	Shear wave elastography -ShearWave™ Elastography: SWE (SSI) -Virtual Touch™ IQ: VTIQ (Siemens) -Virtual Touch™ Quantification: VTQ (Siemens) -ElastPQ™ (Philips)
(C) Mechanical vibration and impulse		Transient elastography -FibroScan™ (EchoSens)

Ultrasonic tissue characterization of the liver diseases: how to diagnose the histopathological staging of the chronic liver diseases by using the ultrasound elastography

編集委員, 東邦大学医療センター大森病院消化器内科

Yasukiyo SUMINO, Associate Editor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

家による多彩な検査法やデータ解析手法に一定の土俵を用意する必要性が叫ばれ、2-3年前から世界の主要学会を中心にガイドライン作成が進められている。我国においても日本超音波医学会を中心に、肝臓、乳腺をはじめとして各分野のガイドラインが順次完成しつつある¹⁻³⁾。

肝臓の疾患においては、触診可能な臓器であるが故に昔から硬さが重要な所見の一つとして扱われており、著者も若かりし頃、先輩から肝臓の硬さに関する蘊蓄を毎日のように聞かされたものである。慢性肝疾患における硬さは、どれほど肝硬変に近いか、すなわち病変のステージを表す指標になる。新犬山分類に従えば、ステージは線維化で規定されるものである。よって、硬さは線維化を表す、となる。確かに elastography で得られる硬さの数値と線維化ステージ F0-4 との間には良好な相関が得られる。ただし、各ステージの数値を見るとなぜか硬軟広範にわたり（標準偏差が大きい）、その数値を鵜呑みにして個々症例のステージを判定するのは少しためられる。標準偏差が大きくなる理由としては肝生検組織のサンプリングエラーや線維に関連する組織学的な個体差（分布様式、幅、数など）が挙げられる。一方、個々の症例に限れば、これらの要素が一定になるため、硬さ=線維化の式が成り立ち、病変の経過観察をするには有用性の高い検査と考えている。いずれにせよ慢性肝疾患の診療には病態を理解するためだけでなく、治療方針の決定、その効果判定、そして発がんリスクの把握などのために、正しい線維化診断は是非とも必要なものである。

一方、アルコール性肝疾患や線維化の関与がない急性肝炎、鬱血性肝障害などでも肝硬度は高値を示すとされている。その硬さを決定づける要因として

は、炎症による間質性浮腫や肝細胞自身の浮腫膨化、脂肪化、炎症細胞浸潤、胆汁鬱滞、うっ血などが挙げられているが、未だ不明な点も多い。これら組織学的変化は急性肝疾患に限らず、一部の慢性肝疾患にもみられるものである。ゆえに、慢性肝疾患における硬さに線維化以外の因子が影響している可能性も否定しきれないのが実情であろう。

この様な混沌としたなか、日本超音波医学会編「超音波エラストグラフィ診療ガイドライン：肝臓²⁾」が2年ほど前に発表された。これでようやく、全ての研究者が同じ土俵に上がり、これまでのデータを基に、実臨床の役に立つ硬さ診断を確立すべく検討を進める土壌が整ったわけである。そこで本特集では、エラストグラフィによる肝臓の硬さ診断、線維化診断の臨床現場における現状と今後の展望に関して、最先端を走るエキスパートの先生方に最新の知見をご呈示いただく。また同時に、同じく肝病変の進展を診断可能とする Acoustic Structure Quantification (ASQ) および造影超音波に関する検討に関してもご呈示いただく。読者の方々には、これらの現状を踏まえた上で、今後の肝疾患診療に超音波をどのように活かしていくか、一緒にお考えいただけると幸いである。

文献

- 1) Shiina T. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. J Med Ultrasonics 2013;40:309-23.
- 2) Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, et al. JSUM ultrasound elastography practiced guidelines: liver. J Med Ultrasonics 2013;40:325-57.
- 3) Nakashima K, Shiina T, Sakurai M, et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: breast. J Med Ultrasonics 2013;40:359-91.

Transient elastography (FibroScan) による肝硬度測定

斎藤 聡¹ 伝法 秀幸²

抄 録

Transient elastography (TE) は装置のプロープから発するせん断弾性波の肝臓内の伝播速度を計測し、肝硬度を求める装置である。肝硬度は肝線維化を反映するため、線維化評価に関して、侵襲性の高い肝生検の代替検査として使用可能である。使用装置はフィブロスキャン® (FibroScan) である。世界中で数多く使用され、我国でも肝硬変の診断に関して保険承認がなされている。線維化評価の中でも、肝硬変の診断能は高く、C型肝疾患における肝硬変の鑑別能は AUROC (area under the receiver operating characteristic curve) がおおむね 0.9 以上である。原疾患毎に肝硬度のカットオフ値は異なるものの、それぞれ肝硬変の検出には高い診断能を有する。TE による肝硬度は線維化をよく反映するが、それ以外では炎症 (急性肝炎など)、うっ血、胆道内圧上昇、アミロイド沈着などの影響を受けるとされている。従来、超音波検査は定性的かつ主観的な検査であり、個々の検者の技量に依存するところが大きかった。一方、TE は一定の方法通りに行えば、定量的かつ客観的な検査方法となる。

Liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan)

Satoshi SAITOH¹, Hideyuki DENPO²

Abstract

Liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography with use of FibroScan is one of the most accurate methods for staging liver fibrosis. LSM can be readily performed by an operator after a short training period. Transient elastography is a promising noninvasive alternative to liver biopsy for detecting hepatic fibrosis. LSM by transient elastography is the most popular method for detecting liver fibrosis stage in the world. Many other factors may also increase liver stiffness such as hepatic infiltration by hepatic inflammatory cells, increased venous pressure, mechanical cholestasis, and amyloidosis. Transient elastography appears to be a clinical useful test for detecting cirrhosis, in particular.

Jpn J Med Ultrasonics 2015; 42(4): 477-485

Keywords

transient elastography, FibroScan, liver stiffness measurement, liver fibrosis

1. はじめに

従来、超音波検査は定性的かつ主観的な検査であり、個々の検者の技量に依存するところが大きかったが、超音波エラストグラフィは一定の方法に従って施行すれば、簡便かつ容易に、そして定量的かつ客観的な検査方法となり、これまでの超音波検査とは一線を画す検査と考えられる。エラストグラフィにも各種あるが、transient elastography (TE) は装置のプロープから発するせん断弾性波の肝臓内の伝播速度を計測し、肝硬度を求めるダイナミック・エ

ラストグラフィに属する方法である。組織が固いと伝播速度が速まり、柔らかいと伝播速度が遅くなる超音波の性質を利用している。TE の使用装置は Echosens 社製のフィブロスキャン (FibroScan®) のみである。我国の呼称はフランス語読みで商標登録されていて、フィブロスキャン® である。本装置は肝臓の肝硬度測定に特化した装置であり、他臓器での計測は困難である。2003 年の登場以来¹⁾、TE に関する研究は非常に多くのものがあり、800 本以上の論文報告がみられている。また、エラストグラフィとして肝硬変かどうかの判定に関して、我国では保

¹ 虎の門病院肝臓内科, ² 虎の門病院分院臨床検査部

¹ Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

² Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital, Kajigaya, 1-3-1 Kajigaya, Takatsu-ku, Kawasaki 213-0055, Japan

Received on June 18, 2014; Accepted on December 22, 2014 J-STAGE. Advanced published. date: February 20, 2015



Fig. 1 FibroScan[®] の概要. **a** 502 の装置の全体像. **b** FibroScan[®] の肝硬度測定の実際, プロープの先端の発光ダイオードが青になると測定可能. 右肋間より測定, 検者は両手でプロープをしっかりと把持する. **c** M プロープ, 先端は直径 7 mm. **d** XL プロープ, 先端は直径 10 mm と太い

陰適応検査はこの FibroScan[®] のみである. 近年は体型に合わせて, 従来の M プロープの他に小児用の S プロープ, 皮下の厚い肥満傾向の症例に対応した XL プロープ²⁾ などのプロープのバリエーションが増えたことと, エラストグラフィとともに超音波の減衰を利用した脂肪定量検査である, controlled attenuation parameter (CAP)^{3,4)} も利用可能となっている.

また, これまでゴールドスタンダードであった, 侵襲性の高い, 肝生検に関してもサンプリングエラーなどの問題点がみられ, 繰り返して検査を行うことは困難な状況になりつつある. その代替えとしての肝線維化診断を中心とした, TE に関する概説を行う.

2. Transient elastography の計測方法と基準値について

FibroScan 502[®] を用いて検査をする際, 通常は M プロープを使用する. 検査は仰臥位で自由呼吸下に右肋間より 10 回計測してその中央値を採用する. 測定値のばらつきが大きいときには信頼性が低いため, IQR 30% 以下を採用することが原則である (Fig. 1). M プロープの計測は皮膚より 25 - 65 mm までの 3 cm³ である. よって, 皮下厚が 25 mm を超える症例では測定値が表示されても信頼性は薄く,

高値に出る. その際には皮膚より 35 - 75 mm の範囲を測定する XL プロープに変更して測定する必要がある. また, 腹水や腸管などが皮下と肝臓の間に在位すると測定困難となる. FibroScan[®] には B モードがないため, あらかじめ, 別の B モード装置で肝臓の位置を確認し, 皮下厚が 25 mm 以下かつ, 肝臓の厚さが 7 cm 以上であること, 測定部位に腹水などがなく, 嚢胞や腫瘍, さらに大きな脈管などの構造物がないことを確認し, 計測位置を決める必要がある. 肋間より測定するため, 計測の体型により肋骨の影響がみられることがあり, エラストグラムでこの点は確認する必要がある (Fig. 2, 3). 測定中は A モードと TM モードで何らかの構造物が避けられていることを確認することとなる. FibroScan[®] はこれまでの主観的かつ定性的な超音波 B モード検査とは異なり, 客観的かつ定量的な検査であるが, その測定には上記のような注意が必要である.

また, 血液検査などは各データにそれぞれ基準値が設定されている. TE による肝硬度に関しても正常肝における基準値の設定が可能である. 体型や皮下厚の影響もあり, 日本人の肝硬度の基準値に関して調べたところ, 正常肝 (n = 337) の肝硬度は正規分布で, 年齢・性別には差がなく, 平均 3.5 kPa

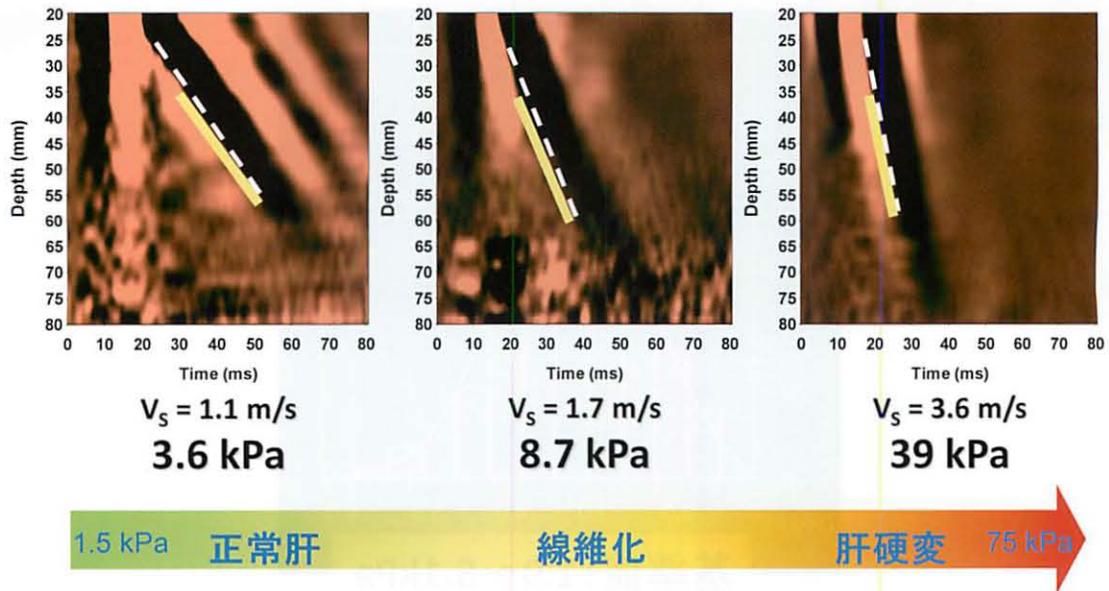


Fig. 2 エラストグラム. せん断弾性波の速度が早くなると肝硬度が上昇する

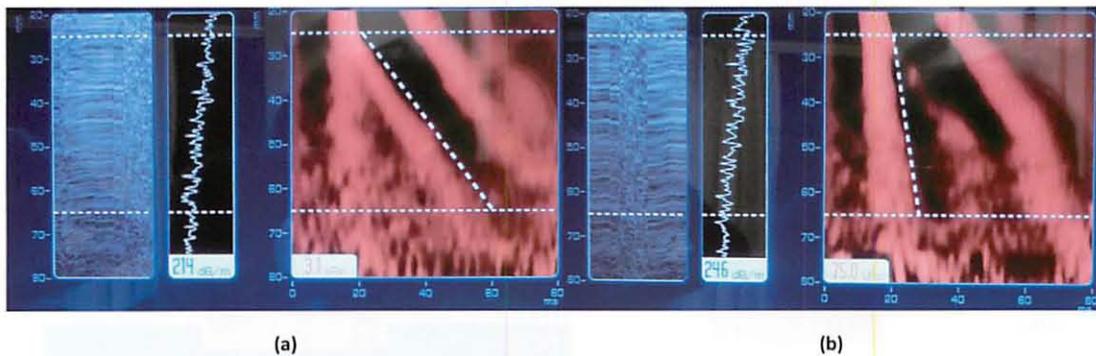


Fig. 3 肋骨の影響. 同一症例での比較. 正常肝であるが, a 肋骨の影響がなく, 3.1 kPa. b 肋骨の影響が出て, max75 kPa と表示される. エラストグラムの表示が異常である

で基準値は 1.9–5.1 kPa であった (Fig. 4, 5)⁹⁾. 体型や皮下厚の異なる欧米人では正常肝の肝硬度は 6 kPa 以下である⁶⁻⁸⁾. 皮下厚が 25 mm 未満の単純性脂肪肝においても日本人の肝硬度は正常肝と同様であった⁹⁾. 単純性脂肪肝ではこれよりも高い数値が出ることもあるが, 多くは皮下厚が 25 mm を超え, 皮下組織も測定範囲に含まれてしまうためと考えられる.

3. 肝硬度に影響を及ぼす要因について

肝硬度に影響を及ぼす要因としては肝硬変などの線維化進行とともに上昇することは自明であるがその他にもみられる. 炎症, 血流, うっ血, 胆道内圧上昇, アミロイドーシスなどが挙げられている. このため, 線維化のない急性肝炎でも肝硬度の上昇が

みられることがある. すなわち, 肝硬度は肝線維化をよく反映するが, 肝硬度 ≠ 肝線維化である. これまで, TE では肝硬度に影響を及ぼす要因として肝線維化の他に, ①炎症 (急性肝炎など) (AST が 100 U/l 上昇毎に, 4 kPa 上昇), ②うっ血 (静脈圧 2 cm H₂O 上昇毎に, 1 kPa 上昇), ③胆道内圧上昇 (胆汁うっ滞, ビリルビンが 1 mg/dl 上昇毎に, 1 kPa 上昇), ④アミロイドーシスなどが挙げられている^{6,10)}. 血流の影響も見逃せず, 食後には肝硬度が上昇することが知られている¹¹⁾. また, B モードがないため, 測定対象の確認がリアルタイムにできず, それ故に皮下組織が測定範囲に厚く含まれると高値に出たり, 測定部位に腫瘍性病変などが存在すると異なる値になるため, 注意が必要である¹²⁻¹⁵⁾.

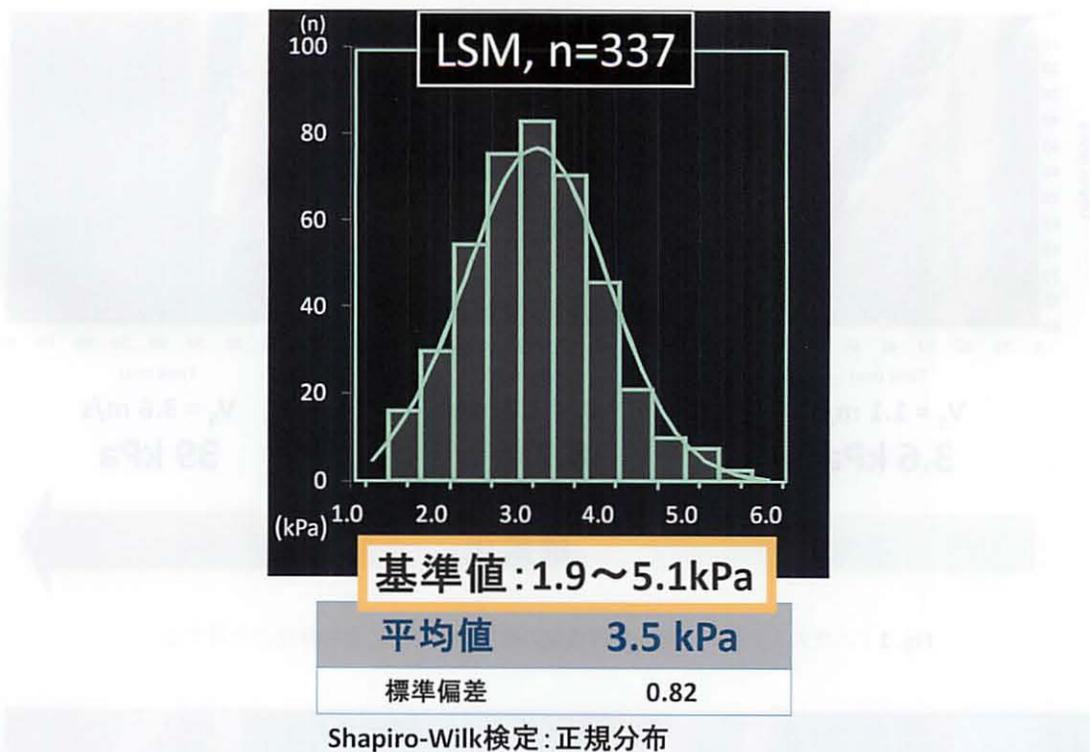


Fig. 4 正常肝 337 例の肝硬度測定 (liver stiffness measurement: LSM) のヒストグラム。分布は正規分布である。平均値は 3.5 kPa で、95%タイルが 1.9 - 5.1 kPa である。この数値が正常肝の基準値である

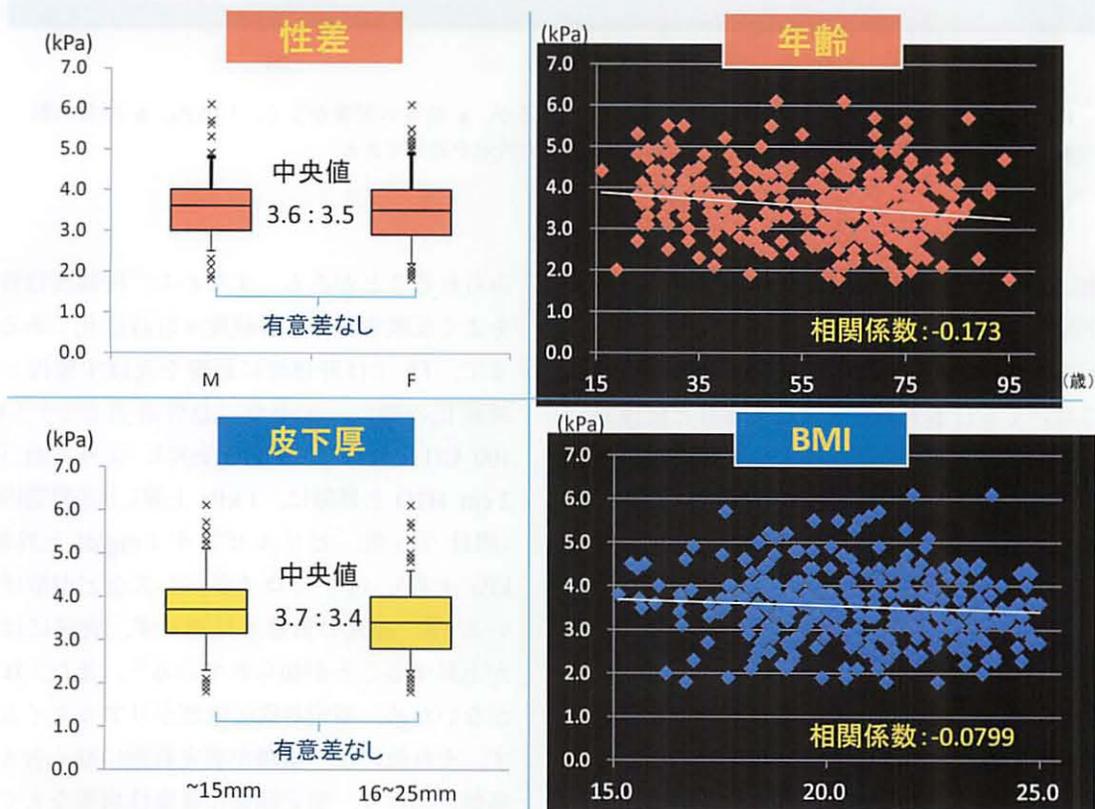
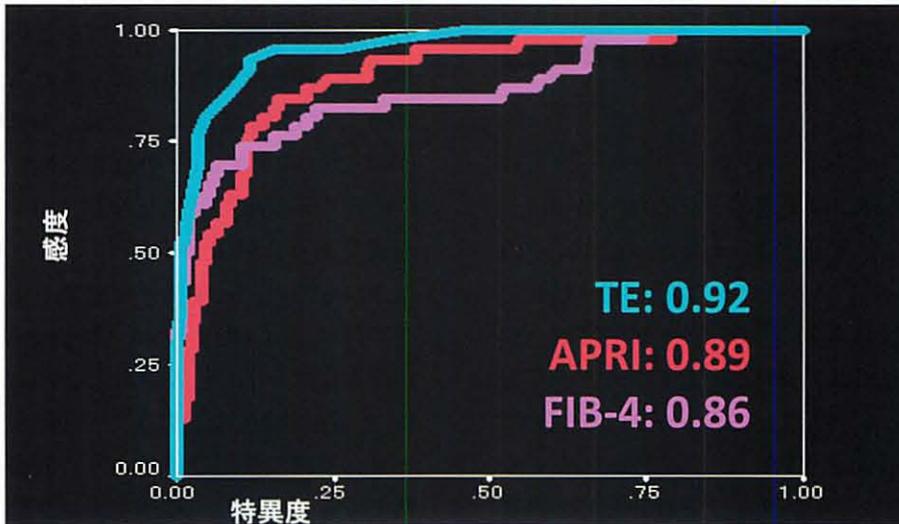


Fig. 5 正常肝における肝硬度測定の内訳。性差では男女差なく、皮下厚別でも差はみられず、年齢と BMI とは相関関係がみられなかった

C型肝硬変>12.0kPa

n=1656



APRI: (AST/正常上限)/PLT[10 /l] × 100

FIB-4: 年齢 × AST/(PLT[10 /l] × ALT

Fig. 6 当院におけるC型慢性肝疾患での肝硬変診断能比較. transient elastography (TE) と血液生化学の線維化マーカーであるAPRIとFib-4 index との比較であるが、TEが最もAUROCが高く、カットオフ値は12 kPaと設定した。APRIとFib-4 indexの計算式は以下の通りである。

APRI = (AST / 正常上限) / PLT[10/l] × 100, FIB-4 = 年齢 × AST / PLT[10/l] × ALT

4. C型慢性肝疾患の肝硬度測定

C型慢性肝疾患に関しては、肝生検と比較した数多くの報告がみられる¹²⁻²⁸⁾。肝生検のMETAVIR (META-analysis of histrological data in VIRal hepatitis) スコアとの関連は、線維化が進行するとともに肝硬度の上昇がみられた。肝線維化推測方法には超音波エラストグラフィの他に種々の血液生化学検査もみられる。APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) やFibrosis-4 (FIB-4) index などであるが、TEの方が線維化判定には有効性が高い。特に、F3やF4といった線維化進行例の鑑別に関しては有用性が高い。肝生検との多数例 (n = 251) の検討においてはF2, F3, F4と線維化が進行するほど肝硬度からの診断の有用性が増すとされる。当院のC型慢性肝疾患 (n = 1,665) における肝硬変の診断能は、肝硬変のカットオフ値を12 kPaとして、血液線維化マーカーであるAPRI, Fib-4-indexと比較したところ、TEによる肝硬度の方が、AUROC (area under the receiver operating charac-

teristic curve) が高かった (Fig. 6)。数多くの論文を集めたメタ解析においても、50本の論文からみて、それぞれ、F2以上の進行線維化が0.84 (95%信頼区間, 0.82 - 0.86), F3以上の線維化が0.89 (95%信頼区間, 0.88 - 0.91), F4以上の線維化が0.94 (95%信頼区間, 0.93 - 0.95) とその有用性は非常に高いものである²⁹⁾。

門脈圧亢進症に関しても肝硬度の上昇とともに食道静脈瘤の合併がみられる。肝組織の線維化は肝生検による診断が基本であるが、静脈瘤が発現するような進行した肝硬変では、出血傾向故に安易に生検することはできない。そのような症例の線維化診断、病態把握にTEは高い有用性を示す³⁰⁻³²⁾。さらに、肝移植後の門脈圧亢進症を有する症例のフォローアップとしても有用性が挙げられている^{33,34)}。

また、肝細胞癌の発癌に関して肝硬度別にみると肝硬度が高いほど累積発癌率が高くなる傾向もみられる³⁵⁾。これも、同じ肝硬変であっても、より線維化の進行した肝硬変で発癌率が高まることを示している。ここから、肝癌高危険群、超高危険群の設定

のみならず、さらに細かな発癌リスクグループの選別が可能となり、個々の症例に対する最適な肝臓スクリーニング検査の設定が可能となる。

5. C型慢性肝疾患の抗ウイルス治療の肝硬度に及ぼす影響

C型慢性肝炎の治療は1992年にインターフェロン単剤の6ヵ月治療が保険適応となった。当初は、治療効果は必ずしも高いとはいえなかったが、その後2004年にはペグインターフェロン+リバビリン併用療法承認、2011年にプロテアーゼ阻害剤（テラプレビル）承認、2013年に新規プロテアーゼ阻害剤（シメプレビル）承認と続き、ウイルス駆除率（sustain viral response: SVR）が飛躍的に90%近くまで向上し、さらにはインターフェロンなしの内服剤のみの治療（drug antiviral agent: DAA）も使用可能となり³⁶⁾、今後は、代償性肝硬変まで治療適応範囲が広がり、SVR率も90-95%前後まで向上するとされている。最新DAA併用療法では非代償性肝硬変でもSVRが得られるとされ、従来は線維化が進行するのみの一方通行の疾患であったが、治療して線維化も改善していくと考えられている。従来のインターフェロン療法において、肝線維化が奏効率に関与していたので、肝生検を初めとする、肝線維化の治療前評価が治療選択に重要な影響を及ぼしていたが、今後は線維化で治療方針が変更されることは少なくなると思われる。したがって、エラストグラフィの意義が薄れるのかということ、意味合いが異なってくる。SVRが得られると肝硬度の低下が既に報告されている^{37,38)}。この低下は線維化改善よりも早い傾向にあり、TEが線維化のみならず炎症の影響を受けていることが推察される。また、SVRが得られているにも関わらず、肝硬度の低下がみられない症例は依然として肝臓のハイリスクグループであり続ける可能性もあり、SVR後の定期的なTEによる肝硬度測定は発癌や門脈圧亢進症などの生命予後に直接関係する合併症のフォローアップの糸口として重要と思われる。

6. B型慢性肝疾患、その他の疾患における肝硬度測定

C型慢性肝疾患以外の慢性肝疾患として、B型慢性肝疾患³⁹⁻⁴¹⁾、原発性胆汁性肝硬変^{39,40,42,43)}、アルコール性慢性肝疾患⁴⁴⁾、NASH⁴⁵⁻⁴⁷⁾、肝疾患合併の

ない糖尿病⁴⁸⁾、HIV合併感染^{49,50)}などにおける肝硬度に関しても多くの報告がみられる。B型慢性肝疾患はC型慢性肝疾患と同様にMETAVIRスコア別の肝硬度も検討され、特に肝硬変の診断には有用性が高い。線維化が成因により異なるため、カットオフ値などは成因毎に異なる。B型慢性肝疾患はDNAウイルスであるが故にRNAウイルスであるC型慢性肝疾患とは異なり、ウイルスの完全駆除は困難であり、SVRが得られることも必ずしも多くはないものの、近年次々と登場してくる核酸アナログ製剤によりHBV-DNA（hepatitis b virus-DNA）が確実にコントロールされるようになると、それに伴い、肝硬度も低下する⁵¹⁾。肝硬変症例でも核酸アナログ製剤の長期使用により、肝硬度は正常値まで低下する（Fig. 7）。核酸アナログ製剤治療により発癌も低下することが明らかとなり⁵²⁾、肝硬度の低下との関連が示唆される。

今後増加が予想される、NAFLD（non alcoholic fatty liver disease）やNASH（non alcoholic steatohepatitis）などの疾患のスクリーニング・フォローアップなどには肝生検以外の診断の手立てがない現状では、繰り返し検査が容易である。肝硬度測定は重要である。特に、FibroScan[®]はCAPによる脂肪定量も同時測定が可能であり、線維化よりも変動の大きい脂肪化のフォローアップにも有用性が高い。しかしながら、MプローブではBMIも高く、皮下厚も25 mm以上の症例が多いこの一群の疾患では測定限界がみられたが、新しく開発されたXLプローブによりそのほとんどの症例が測定可能となり、今後この分野において、多くの知見が得られると思われる。しかしながら、現状の装置にはXLプローブにはCAPが併用できず、XLプローブへのCAPの搭載が望まれる。ただし、NASHの組織診断における細胞の風船化などの炎症性変化に関する重要な情報がFibroScan[®]では得られない点は限界もあると思われる。

7. 今後の展望

過去25年間程度の検査方法と治療法の進歩により、それまで非A非B型肝炎といわれていた、その大部分を占めていたC型肝炎はほとんどが治療する時代を迎えた。我国の肝臓病の中で最も重要な位置を占める疾患はほぼ制圧される勢いである。抗ウイルス治療適応に線維化評価の縛りもなくなろう

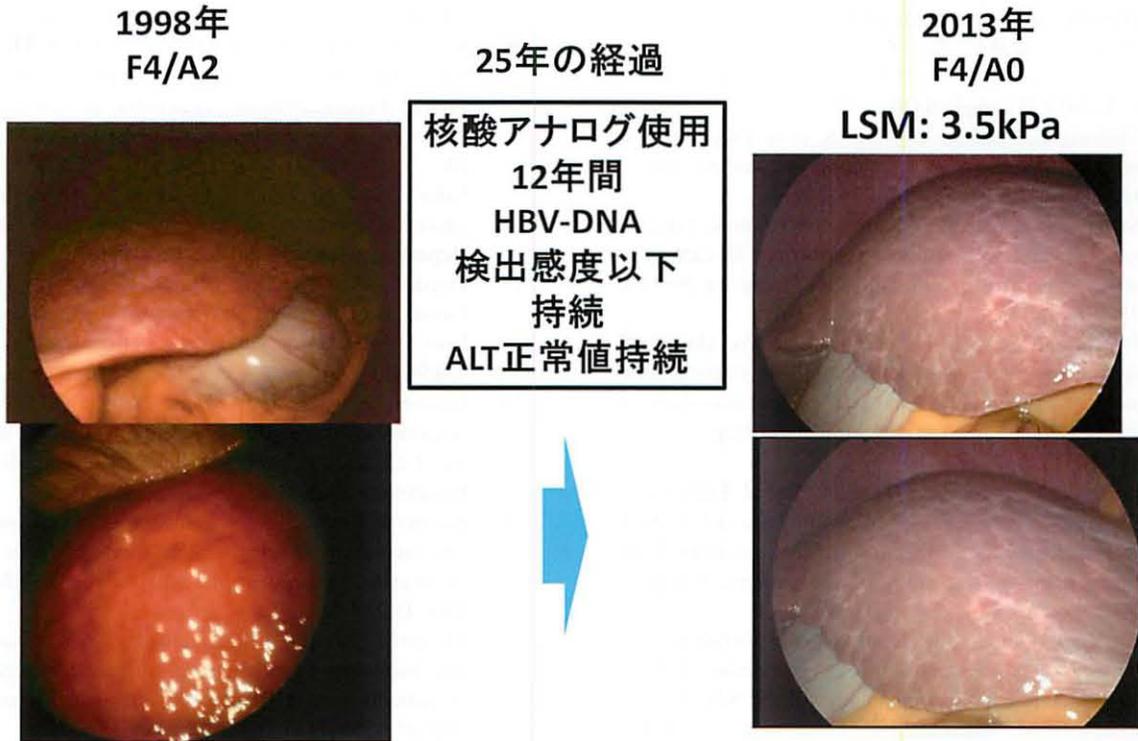


Fig. 7 B型肝硬変への治療介入。長期に核酸アナログ製剤を使用した症例であるが、初回腹腔鏡では斑紋結節肝であり、組織はF4/A2であったが、12年間核酸アナログ製剤を使用し、ALT正常値、HBV-DNA測定感度以下を持続し、再度腹腔鏡を施行したところ、白色調であるが、結節肝で組織はF4/A0で同時に施行した、transient elastography (TE) では3.5 kPaと正常値であった

としている。だからこそ、線維化評価目的には侵襲性の高い肝生検は回避されるべきであろう。一方、その代替え検査としてのエラストグラフィは、肝癌や門脈圧亢進症など、肝硬変の予後を左右する合併症の発生予測手段としても、さらに治療後の経過観察手段としても重要な役割を占めることとなる。B型肝炎に関して同様のことがいえる。

また、肝生検しか診断法のない、NAFLDに関してもスクリーニングとフォローアップにはエラストグラフィは重要な位置を占めると思われる。

さらには、エラストグラフィは非侵襲であることより、従来行われてきた触診の代わりとして、最初に施行されるべき検査と考える。肝臓に関して、ファーストコンタクトで肝臓の硬さが分かれば、肝疾患のステージをその場である程度判定できる。血液検査よりも早く結果が把握できるという大きなアドバンテージがある。検診や外来診察室などにも汎用されるべき検査であると思われる。

文 献

- 1) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
- 2) Wong G, Vergniol J, Lo P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (Fibroscan): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Annals of Hepatology* 2013;12(4):570-80.
- 3) de Ledinghen V, Vergiol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-9.
- 4) 斎藤聡, 池田健次, 熊田博光. メタボ肝癌と Controlled Attenuation Parameter (CAP) と Focal Disturbance Ratio (FD ratio). *メタボ肝癌*. 東京, アークメディア社, 2013; p. 173-80.
- 5) 伝法秀幸, 斎藤聡, 窪田幸一, ほか. 日本人の正常肝におけるフィブロスキャンを用いた肝硬度の測定方法と測定値の検討. *第85回日超医抄録集* 2012;39(suppl):S430.
- 6) Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2010;2:49-67.
- 7) 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.
- 8) Colombo S, Belloli L, Zaccanelli, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors.

- Digestive and Disease 2011;43:231-6.
- 9) 窪田幸一, 斎藤聡, 伝法秀幸, ほか. フィブロスキャンにおける脂肪肝の肝硬度の検討. 第85回日超医抄録集 2012;39(suppl):S430.
 - 10) Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206-10.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two non-invasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-45.
 - 18) Zioli 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.
 - 19) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
 - 20) Boursier J, Konate A, Gorea G, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1263-9.
 - 21) 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.
 - 22) Friedrich-Rust M, Ong M, Martens S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
 - 23) Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686-93.
 - 24) 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.
 - 25) Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47.
 - 26) 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.
 - 27) Saito H, Tada S, Nakamoto T, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatology Research* 2004;29(2):97-103.
 - 28) Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
 - 29) Ganne-Carrie N, Zioli M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-7.
 - 30) 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.
 - 31) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
 - 32) Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703.
 - 33) 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 Transplant* 2006;12:1791-8.
 - 34) 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.
 - 35) 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(10):1954-61.
 - 36) Kumada H, Ikeda K, Suzuki Y, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-91.
 - 37) 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. *Antivir Res* 2009;83:127-34.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) 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.
- 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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). *Digestive and Liver Disease* 2008;40(5):371-8.
 - 46) Baba M, Furuya K, Bandou K, et al. Discrimination of individuals in a general population at high-risk for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease based on liver stiffness. *BMC gastroenterology* 2009;49(10):1954-61.
 - 47) Wong GL, Vergniol J, Lo P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan(R)): applying the cutoffs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol* 2013;12(4):570-80.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatology Research* 2006;35(2):135-9.
 - 51) 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.
 - 52) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-Term Entecavir Treatment Reduces Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2013;58:98-107.