

L/S 比と PDFF と UDFP

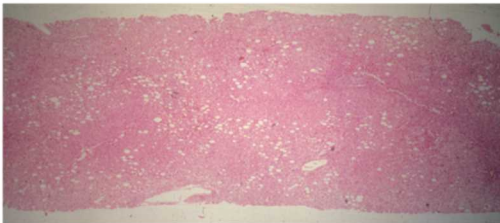
黒沢病院附属ヘルスパーククリニック 内科

矢島義昭

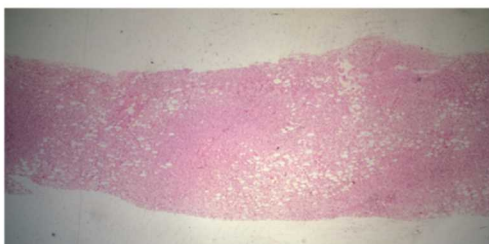
1. 脂肪肝の定義が5% ?

私が脂肪肝の CT 診断の論文 1) を書いた時は脂肪肝の定義は“肝小葉の 50%以上で脂肪化が及んだ状態”と定義されていた 2)。しかし 1980 年に開催された肝臓学会東部会のシンポジウムでは、奥平教授によって「小葉の 1/3 以上の領域にわたって、肝細胞に著明な中性脂肪の蓄積をみた状態」と定義された 3)。私もシンポジストとして参加していたので、“肝腎コントラストの意義について”の論文 4) を書いた時は、脂肪肝の定義を小葉の 30%以上の脂肪化とした (図 1)。図 2 は京都大学肝移植グループより 2004 年に Transplantation 誌上に掲載された脂肪肝の CT 診断をめぐる論文 5) に使用された脂肪肝の grading である。

脂肪化軽度 (<30%)



中等度 (30 ~ 50%)



高度 (> 50%)

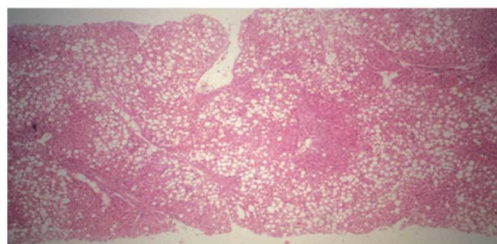
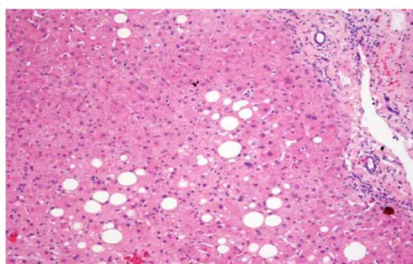
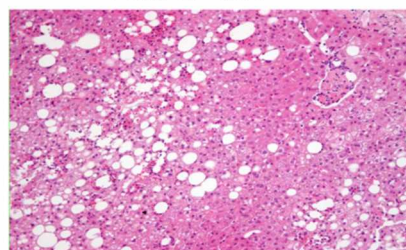


図 1 矢島が論文 3) で用いた脂肪肝の grading (シンポジウムでも用いた) (Yajima et al 1982)

脂肪化軽度<30%



中等度 30~60%



高度>60%

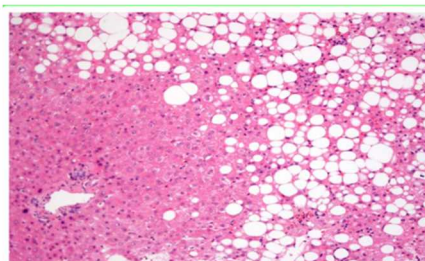
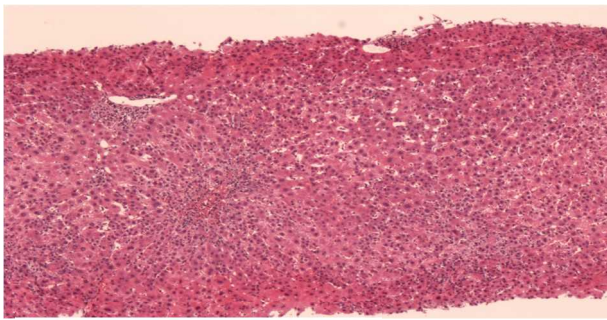
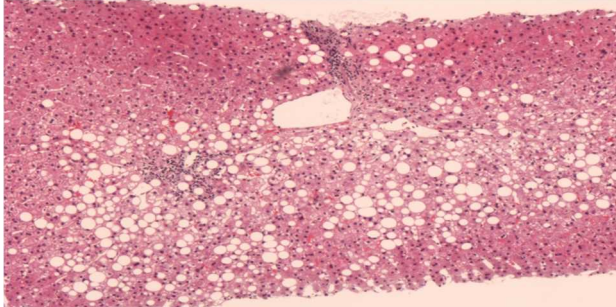


図 2 岩崎先生の好意による (Iwasaki et al 2004)

面積比<5%



面積比 11%



面積比 21%

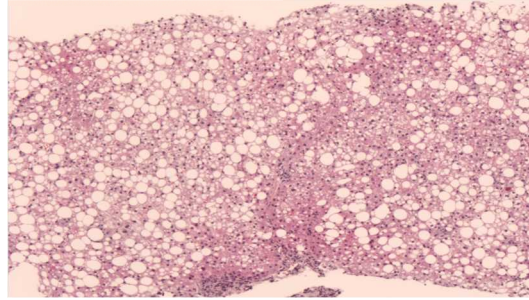


図3 コンピューターを用いた脂肪滴の占める面積比（愛媛大学 廣岡先生より提供 2024）

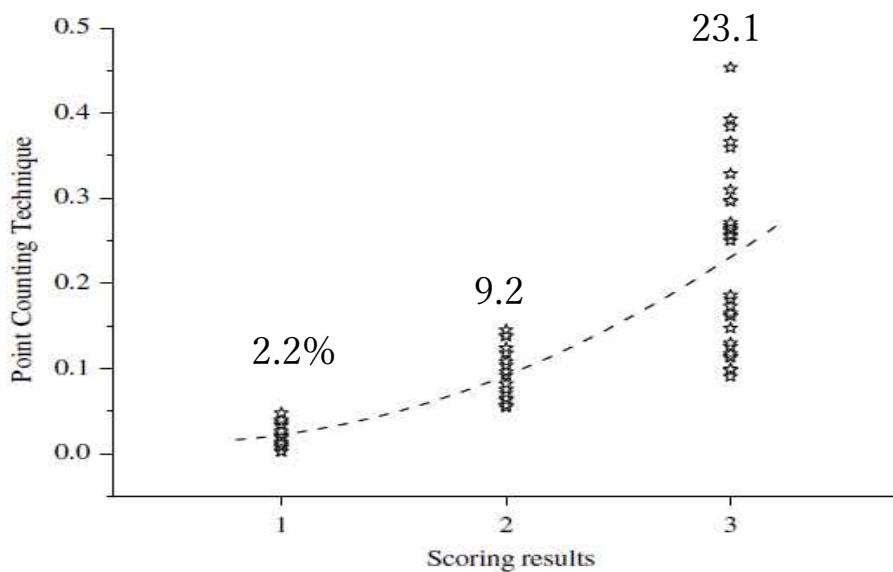


図4 従来の目視による steatosis grade と計測された面積比との関係（Franzen et al 2005）

3. 脂肪肝の定量の gold standard は

そもそも、肝脂肪化を推定する gold standard はなにか？ 従来、肝生検であると考えられてきた。しかし、たとえ組織計測の手法を用いたとしても肝内に蓄積する中性脂肪の量を定量的に推定することは困難である。私見では gold standard は生検組織を用いた化学的な中性脂肪の測定であると思っている。我々の検討 1) では、化学的な定量値と CTN は $r = 0.89$ と良好な相関を示した (図 5)。

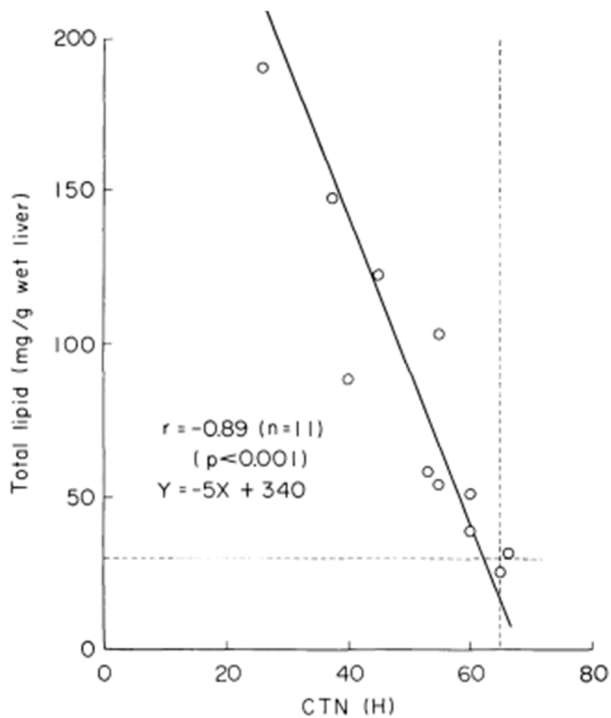


図5 肝CTNと総脂質（湿重量mg/g）との関係（Yajima et al 1982）

1994年にThomsenら¹⁶⁾は化学的定量値と%fat MRS (magnetic resonance spectroscopy)との相関について報告し、回帰直線の傾きは1であり、相関係数は $r = 0.897$ であったと報告した(図6)。1995年にLongoら¹⁷⁾は組織計測値と%fat MRSの相関について検討し、相関係数 $r = 0.70$ で、かつ組織計測値は%fat MRSに対して肝脂肪量を約45%過小評価する傾向にあり、gold standardにはなりえないと報告した(図7)。化学定量は肝生検と煩雑な測定手技が必要であり、また近年、画像診断の進歩により肝内の脂肪の分布に偏りがありうる事が明らかにされており、生検のsampling errorの問題もある。これらの事柄を考慮すればCT、MRSこそgold standardとみなすことができる。

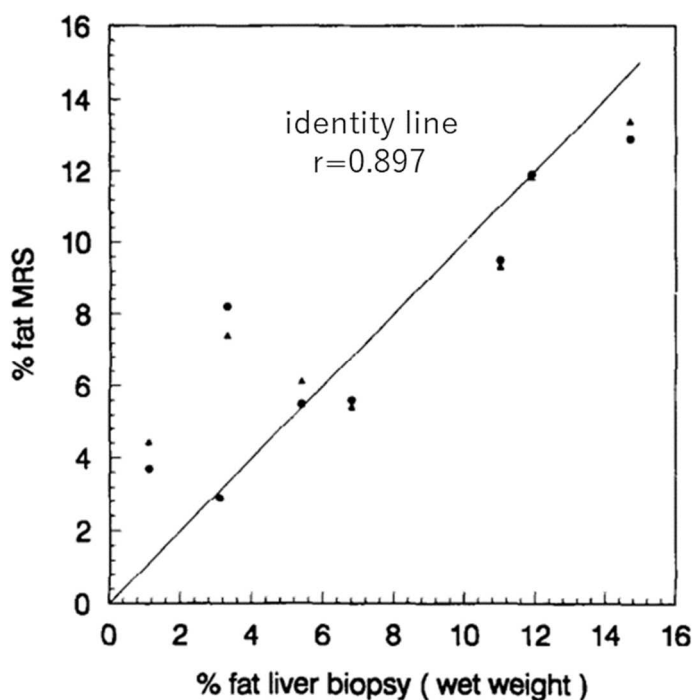


図6 % fat MRSと総脂質（質重量%）との関係（Thomsen et al 1994）

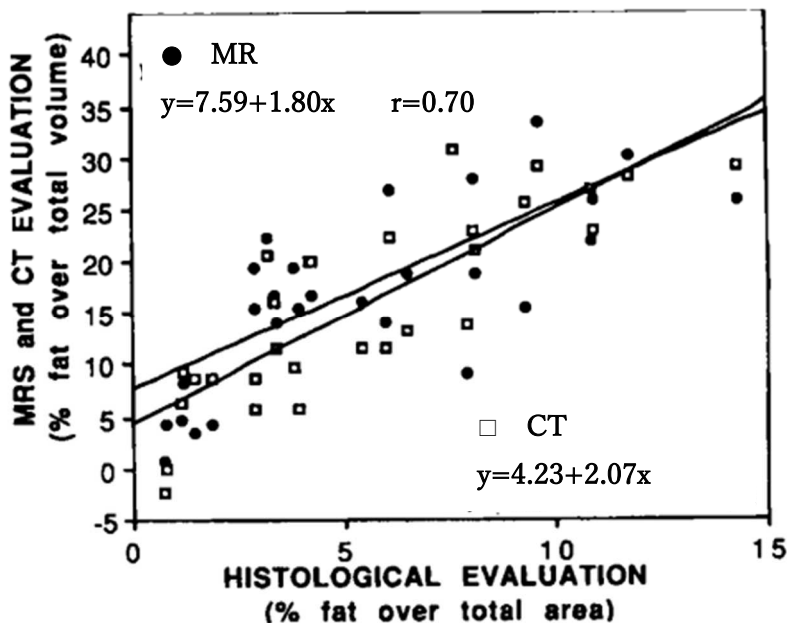


図7 組織学的に計測された面積比とMR S、CTN の関係 (Longo et al 1975)

4. L/S 比と PDFF の関係

その後も脂肪肝の定量的評価に CT、MRI が有用であるとする数多くの論文がでていますが、当初の CTN、% fat MRS に代って L/S 比 (Liver/Spleen ratio)、MRI PDFF (proton density fat fraction) が用いられるようになった。L/S 比、MRI PDFF のほうが理論的には正確であるが、その差は無視しうると考えられている (18) (図8)。

図5の成績に使用した CT 装置での脾の CTN の平均値は 50 HU であったので、L/S 比 \approx 肝 CTN/50 と近似することができる。MRI PDFF は MRS PDFF とほぼ一致するので、図6の %fat MRS \approx MRI PDFF とみなすことができる (以後 MRI PDFF は PDFF と略す)。以上の近似より、図9の回帰直線より、回帰式 $\text{PDFF} = -25 (\text{L/S 比}) + 34$ が得られる。臨床の現場では脂肪定量のために MRI を取って施行することは経済的なコストより問題がある。その意味では実臨床において頻繁に撮影される CT より得られる L/S 比 は今日でも有用であり、両者の変換式は重要である。

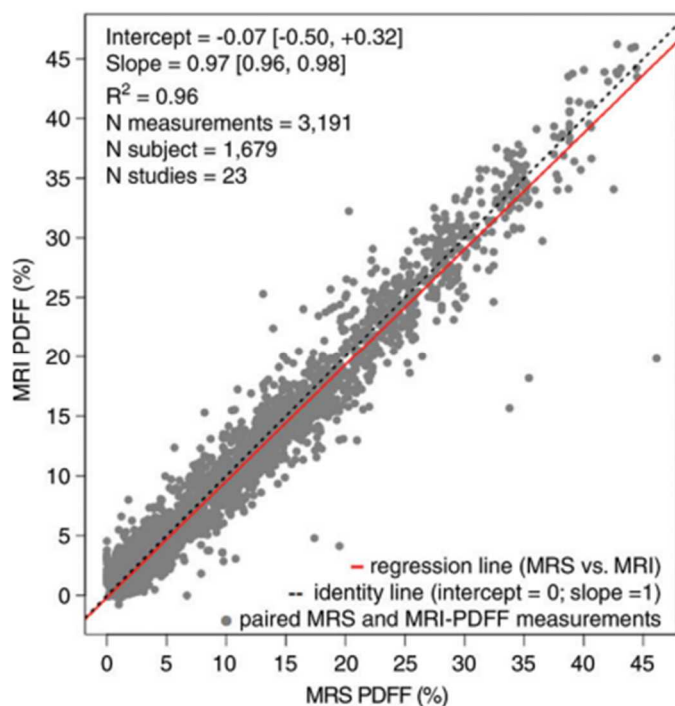


図8 MRS PDFF と MRI PDFF の関係 (Yokoo T et al 2017)

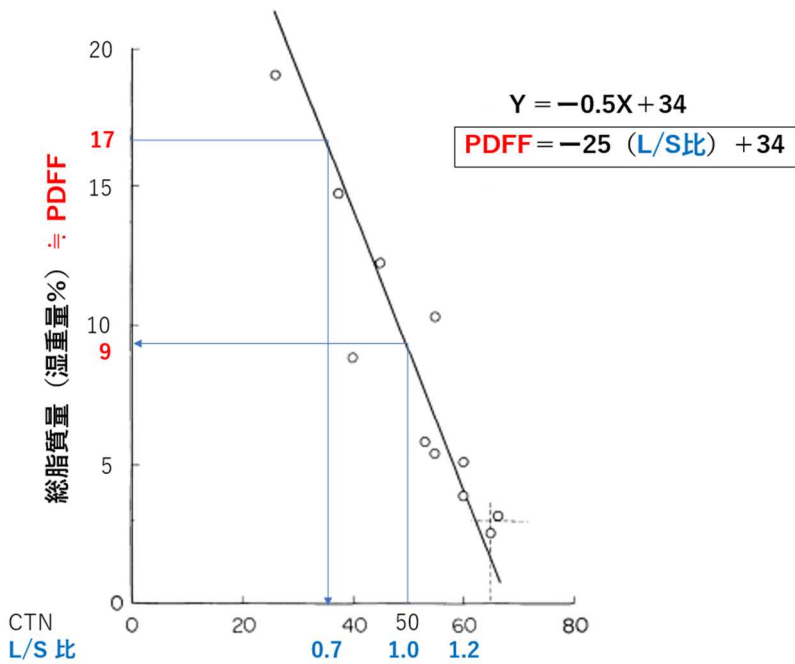


図9 図5の縦軸を質量%に、横軸をL/S比に変換した

5. PDFF と UDFF (シーメンス社)

シーメンス社のLabyedらはMRIを用いたPDFFに対応する概念として、USの減衰法の表記としてUDFF (ultrasound-derived fat fraction) について報告した(19)。UDFFでは脂肪肝の計測値であるback scatter coefficientとattenuation coefficientを、内蔵された(integrated)ファントムを用いてfat fraction (%)に変換している。図10にみるごとく、両者の回帰直線はidentity line (傾きが1)であり、相関係数も $r=0.87$ と極めて高い。しかし、同年に発表された共同研究者のHanらの報告(20)では図11にみるごとく異なる成績であった。回帰直線は $UDFF=0.59 PDFF+5.24$ で、相関係数は $r=0.76$ であった。つまり、UDFFでは実際の脂肪量の≒60%を推定することになる。そのうえ、UDFFにはPDFFが34%を超えると飽和効果(saturation effect)が現れ、直線より外れてくるとした。この飽和効果は矢島らが第14回びまん性肝疾患の画像研究会(2024)で発表したキャノン社のATI(attenuation imaging)においてみられたプラトー現象に対応すると考えられる(21)。

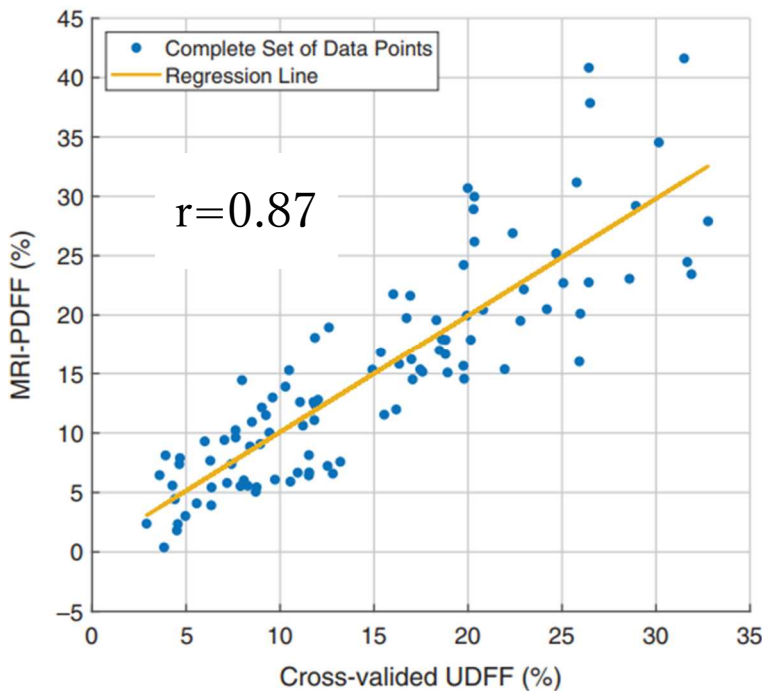


図10 シーメンス社のUDFFとPDFFの相関図 (Labyed et al 2020)

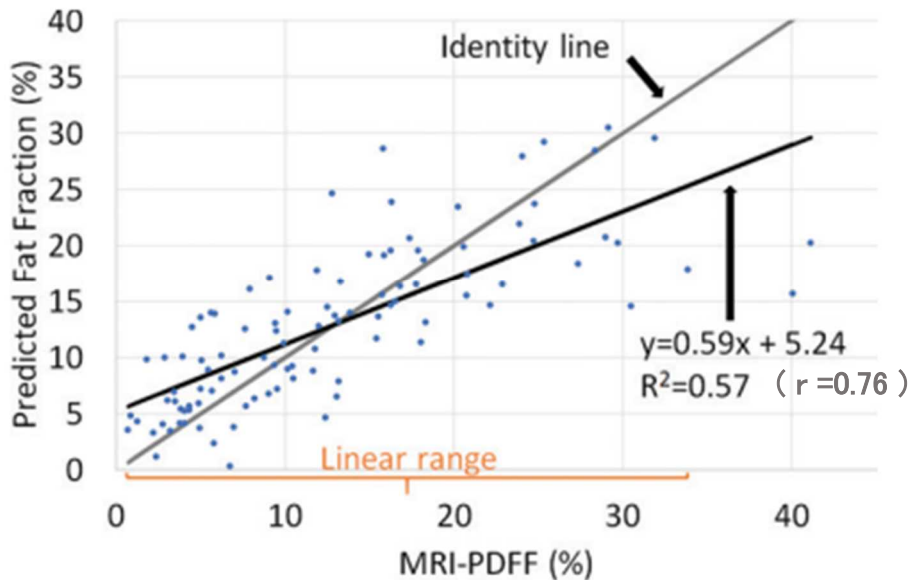


図 11 シーメンス社と共同研究した Han らの UDFP と PDFF の相関図 (Han et al 2020)

6. L/S 比と ATI (キャノンメディカルシステムズ)

当施設では減衰法による US 機器 (キャノンメディカルシステムズ社、Aplio- α -Verifia) が導入されたのは 2023 年の 4 月であったが、年間 3 万人超の人間ドックで胸部 CT が撮影された症例より L/S 比を計測することによって、[図 12](#) の相関図が迅速に得られた。この間に、奇遇にも救急外来に搬送された薬剤性の高度脂肪肝症例があった。L/S 比 \sim 1 (PDFF 換算で 59%) の高度脂肪肝であったが、ATI 値は 0.68 (ATI-Pen 周波数 4MHz) と予測値より低かった。その後の経過においても同症例においては高度の脂肪肝にもかかわらず ATI 値は同様な低値を示した。[図 12](#) にみるごとく、この特異例を含む散布図は L/S 比 0.6 付近よりプラトーに達し、全体としては 3 次曲線に近似した。Han らのいう飽和点は ATI では PDFF 換算で 19% であり、Han らの 34% とは異なるが、恐らくは用いたプローブの周波数の差ではないかと想像している (我々は 4MHz で Han らは 3MHz?)。

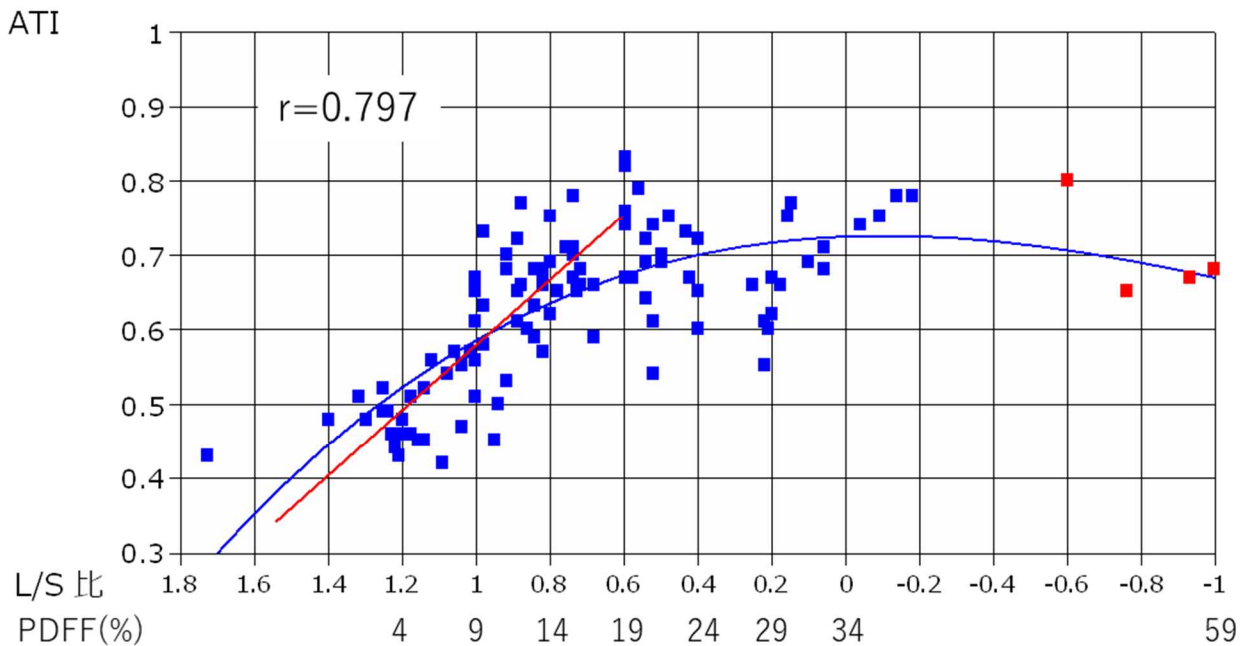


図 12 著者の施設での ATI と L/S 比の相関図

L/S 比 $>$ 0.6 (PDFF $<$ 19%) で直線回帰を示し、L/S 比 $<$ 0.6 ではプラトーを形成

■はオランザピンによる高度の薬剤性脂肪肝例

[図 13](#) は飯島らによる国内での多施設共同研究での ATI と PDFF の相関図である [22](#))。多施設共同研究である

のでデータのバラツク傾向はあるが、パイオニアである CAP の PDFF との相関係数が $r = 0.5 \sim$ であるので 23) 24) 明らかに改善されている。Ferraioli らは ATI の減衰係数はプローブの周波数によって変化し、PDFF との相関係数は 3MHz では 0.78、4MHz では 0.83、また CAP では 0.58 であったと報告している 24)。

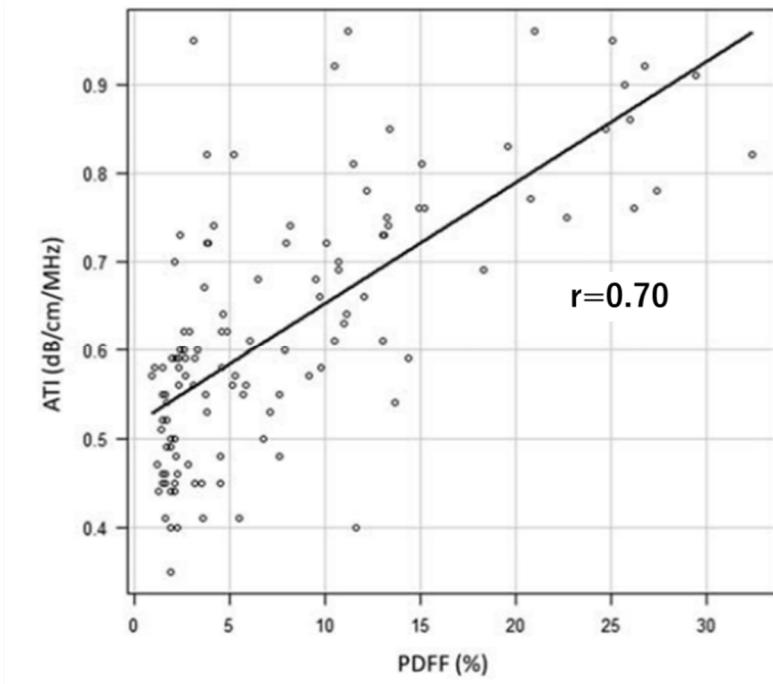


図 13 ATI と PPDF の相関 (他施設共同研究) (飯島ら 2020)

7. 矢島の grayscale での grading と L/S 比の関係

CAP に始まった減衰法はその後の改良によって実用域に達したが、PDFF との相関係数は $r = 0.7 \sim$ であり、CT、MRI の化学定量との相関が $r \approx 0.9$ であるので 1) 16)、十分に定量的であるとは言い難い。また、ATI 値は grading や L/S 比との比較において、原因不明の異常低値を示すことがある。さらには高度脂肪肝例におけるプラトー現象 (飽和効果) もあり、今後も grading との併用が望ましい。

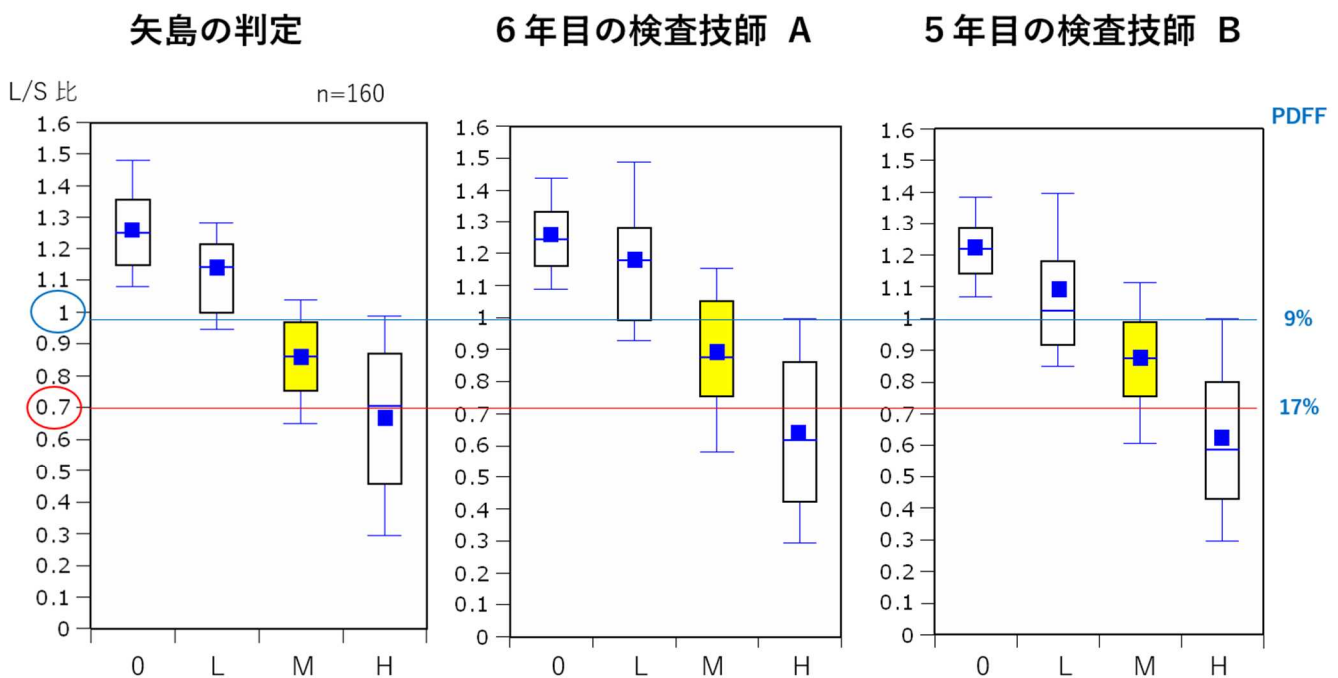


図 14 矢島の基準で脂肪肝の grading をした場合の検者間のバラツキ

図 14 は矢島の基準 25) で grayscale の grading をした場合の検者間のバラツキをみている。L/S 比が 1.0~0.7 (PDFF 換算で 9~17%) を中等度脂肪肝としているが、黄色で示された箱ひげ (矢島の基準で診断された中等度脂肪肝) とほぼ一致している。また 3 者において L、M、H 群の弁別は良好である。

2021 年 1 月 22 日に公示された日本超音波医学会の「脂肪肝の超音波診断基準に関する小委員会」による「脂肪肝の超音波診断基準」には下記の記載がある。

② 半定量的所見 (semi-quantitative finding)

肝腎(脾)コントラスト (高輝度肝) の有無を基軸に肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化、深部減衰(横隔膜の認識)の所見が加わるか否かにより半定量的に脂肪肝の程度を軽度 (肝腎コントラストのみ)、中等度 (肝腎コントラスト + 肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化もしくは深部減衰のどちらかの所見)、高度 (肝腎コントラスト + 肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化 + 深部減衰) に分類する 48,49,50)。

引用文献 50) は矢島らの論文であるが、この論文の要旨の結論は下記のごとくである。

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出来る。肝静脈壁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 25)

つまり、矢島の論文を引用しているが正しく引用されていない。小委員会の基準では図 14 の黄色の箱ひげは軽度脂肪肝となり、中等度の脂肪肝を検出する L/S 比はほぼ 0.8 (PDFF 換算 14%) となってしまう。

ATI

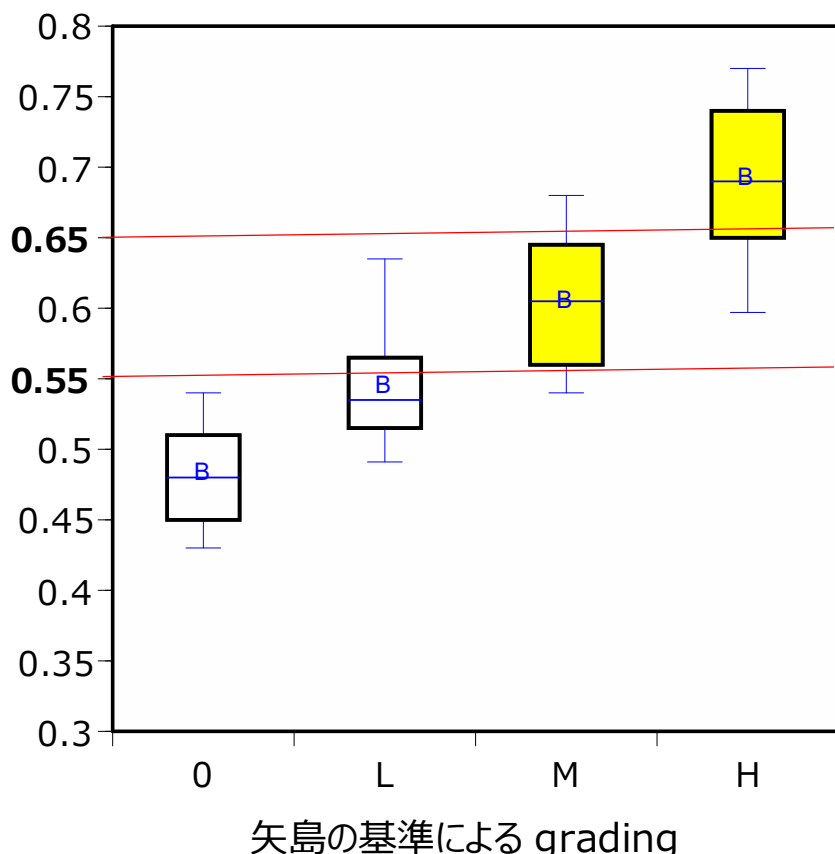


図 15 矢島の基準による grading と ATI 値の関係

図 15 は矢島の基準での grading と ATI 値の関係であるが、ATI 値 0.55~0.65 を中等度の脂肪肝を検出する基準と設定している、ただし ATI ではプローブの周波数により ATI 値が変化するので 24) 当院の機器での ATI モードでの設定値である ATI-Pen 周波数 4MHz の場合である。飯島らの報告では異なる結果となっている 26)。

ATI

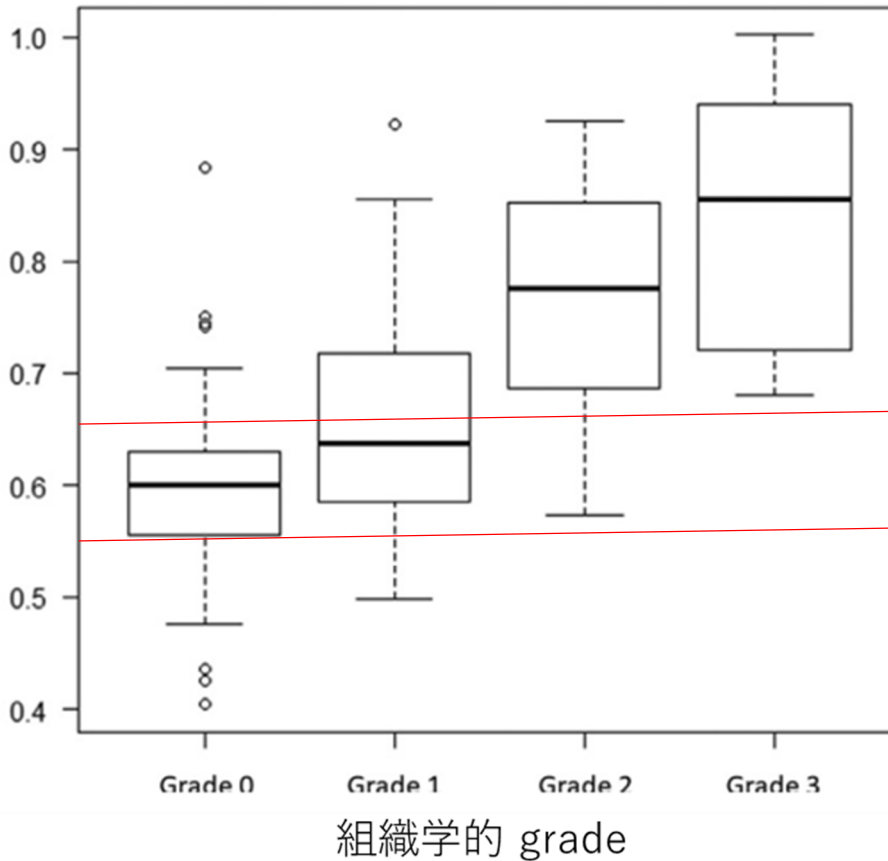


図 16 ATI と組織学的 grade との関係 (飯島らの多施設共同研究 2019)

何故、同じメーカーの機器を用いて異なる結果になるかについてはメーカーに問い合わせているが明確な回答を得ていない。またプローブの周波数の設定については公表していないとしている？ おそらくは 2019 年に発表されたデータの収集に使われた機器と現在、我々が使用している機器のプローブ周波数の違いが原因ではないかと考えている 24)。

8. 減衰法におけるプラトー現象 (飽和効果) と定量法としての限界

2022 年にシーメンス社製の減衰法についての 2 つの論文において異なる成績が報告されたことは興味深い。2010 年にフランスのエコサンス社の Sasso は retrospective study において、CAP は steatosis grade と $\rho = 0.81$ (ρ は Spearman の順位相関係数) と高い相関を示し、効率よく steatosis grade を区別することができるとした 27)。しかし、2012 年に Sasso の共同研究者であったボルドー大学医療センターのビクトル・ドレダンゲン教授は prospective study においては steatosis grade との相関は $\rho = 0.457$ であったと報告した 28)。その後の海外での報告も同様に相関係数 $\rho = 0.4 \sim$ と低いものであった 29)30)。今回、シーメンス社の減衰法である UDFE をめぐるメーカーサイドの論文と共同研究の大学側の論文が同様に乖離した。Han らの論文では PDFE との相関係数が低いのみならず、PDFE が高度域での UDFE の飽和効果についても報告している。キャノン社の ATI でも同様な現象 (プラトー現象) がみられることより、全ての減衰法において普遍的にみられる現象であり、減衰法の限界を現していると思われる。また PDFE との相関も $r = 0.7 \sim$ にとどまる 31) という精度での限界を直視して臨床応用を進めることが肝要である。

文献

- 1) Yajima Y, Narui T, Ishii M, et al. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: Total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J exp Med*.1982;136:337-342
- 2) .Kalk H: Über die Fettleber. *Münch Med Wschr* 1965;107:1141-1147.
- 3) 奥平雅彦. 第 14 回日本肝臓学会東部会シンポジウム、脂肪肝の諸問題—病理の立場から. 肝臓 1980;21:914.
- 4) Yajima Y, Ohta K, Narui T, et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: Significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J exp Med*. 1983;139:43-50.
- 5) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor transplantation. *Transplantation* 2004;78:1501-1505.
- 6) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
- 7) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis :A proposal for grading and staging the histological lesions. *Amer J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
- 8) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in (ア) nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
- 9) Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatology* 2009;51:1061-1067.
- 10) Urena M, Gonzalez EM, Romero CJ, et al. An approach to the rational use of steatotic donor livers in living transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 1999;46:1164-1173
- 11) Marchesini G, Brizi M, Bianchi F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease : a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
- 12) Maruhama Y, Ohneda A, Tadaki H, et al. Hepatic steatosis and the elevated plasma insulin level in patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1975;24:653-664.
- 13) Targher G, Berolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular event in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-2121.
- 14) 瀧野辰郎、高森茂之：脂肪肝の臨床—糖尿病と脂肪肝. 肝胆脾 1982;5:567-73.
- 15) Franzen LE, Ekstedt M, Kechagias S, et al. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Modern Pathology* 2005;18:912-916.
- 16) Thomsen C, Becker U, Winkler K, et al. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Imaging* 1994;12:487-495.
- 17) Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *JMRI* 1995;5:281-5.
- 18) Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al. Linearity, bias, and precision of hepatic proton density fat fraction Measurements by using MR imaging: A meta analysis. *Radiology* 2018;286:486-498.
- 19) Labyed Y and Milkowski A. Novel method for ultrasound-derived fat fraction using an integrated phantom. *J Ultrasound Med* 2020;9999:1-12.
- 20) Han A, Zhang YN, Boehringer AS, et al. Assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by using quantitative US. *Radiology* 2020;295:106-113.
- 21) 矢島義昭、藤田智之、木村亮太. オランザピン (抗精神病薬) による薬剤性脂肪肝における ATI(attenuation imaging)の評価. 第 1 4 回びまん性肝疾患の画像研究会抄録.

- 22) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Attenuation imaging based on ultrasound technology for assessment of hepatic steatosis :A comparison with magnetic resonance imaging determined proton density fat fraction. *Hepatol Res* 2020;50:190-198.
- 23) Karlas T, Petrof D, Garnov N, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and H-MR spectroscopy. *PLOS ONE* 2014;9:1-11.
- 24) Ferraioli G, Maiocchi L, Savietto G, et al. Performance of the attenuation imaging technology in the detection of liver steatosis. *J Ultrasound Med* 2021;40:1325-1332.
- 25) 矢島義昭、杉田貴子、佐藤武敏、ほか. Differential tissue harmonic imaging 超音波診断装置による脂肪肝の所見—CT 所見との比較による診断基準の再評価. *Jpn J Med Ultrasonics* 2010;37:587-592.
- 26) Tada T, Iijima H, Kobayashi N, et al. Usefulness of attenuation imaging with an ultrasound scanner for the evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:2679-2687.
- 27) Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter(CAP): A novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis :preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-1835.
- 28) De Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter(CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-918.
- 29) Myers R, Pollet A, Kirsch R, et al. Controlled attenuation parameter(CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-910.
- 30) Jung KS, Kim BK, Kim SU, et al. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLOS ONE* 2014;9:1-8.
- 31) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis:Comparison with MRI-determined proton density fat fraction. *AJR* 2019;212:332-341.