

主論文の要旨

Spleen stiffness by 2-D shear wave elastography is the most accurate predictor of high-risk esophagogastric varices in children with biliary atresia

二次元せん断波エラストグラフィによる脾硬度測定は
小児胆道閉鎖症における高リスク食道胃静脈瘤の
予測に関して最も正確である

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学

(指導：藤城 光弘 教授)

横山 晋也

【緒言】

胆道閉鎖症 (BA) 患者に対する早期の肝門部腸吻合術 (HPE) は、自己肝生存率改善に寄与する。しかし、胆汁排泄改善後もしばしば肝線維化進行や食道胃静脈瘤 (EGV) 出血が認められる。EGV 出血例では非出血例よりも予後不良である。したがってハイリスク (HR) -EGV の検出が重要である。上部消化管内視鏡検査 (EGD) は EGV を診断するためのゴールドスタンダードであり、小児においても比較的安全であるが、偶発症発生率は成人より高い。成人において ALT/血小板比 (APRI)、FIB-4 index、超音波エラストグラフィを用いた肝硬度 (LS) および脾硬度 (SS) 測定などの非侵襲的手法が、門脈圧亢進症 (PHT) や EGV を予測するのに有用である。小児においても transient elastography (TE) による SS 測定は、HR-EGV の検出に有用と報告されている。近年開発された 2 次元せん断波エラストグラフィ (2D-SWE) では、LS および SS 測定時に B モードにて対象臓器をリアルタイムで観察できるため、TE と比較して検査精度が高い。本研究の目標は、小児 BA 患者において 2D-SWE での LS および SS 測定による HR-EGV 診断の有用性を評価することである。

【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会の承認のもと本研究を行った。被験者は 2018 年 7 月から 2019 年 3 月までに定期受診のため来院した、HPE 後の自己肝生存中の BA 患者で本研究に参加することに同意した者を前向きに連続的に組み入れた。2D-SWE による LS および SS 測定と EGD を行った。EGD 時点での患者背景、および各種臨床データを記録した。小児肝疾患における EGV 予測に有用と過去に報告がある Clinical prediction rule (CPR)、King's variceal prediction score (K-VaPS)、APRI も計算した。2D-SWE は仰臥位で上肢を挙上し肝臓、脾臓の順に測定した。肝臓と脾臓の表面から 1~2 cm の深さで 2cm×2.5cm の長方形の関心領域 (ROI) を設定し、せん断波速度のカラーマッピングが最も均一で、脈管など測定の障害がない箇所直径 1 cm の円形の測定 ROI を設定して shear wave speed を計測した。各臓器について 5 回測定し、中央値を代表値として採用した。EGD はミダゾラムによる鎮静または全身麻酔下のいずれかで実施した。食道静脈瘤の grade、red wale marking および胃静脈瘤の有無を記録した。既報に準じ大きな食道静脈瘤や、サイズを問わず red wale marking あるいは噴門部胃静脈瘤を伴う食道静脈瘤を HR-EGV と定義した。ノンパラメトリック単変量解析で有意差を認めた因子に、受信者動作特性 (ROC) 曲線分析を使用して、ROC 曲線下面積 (AUROC) を算出して診断精度を評価した。感度、特異性、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) を、ROC 曲線分析で定義された最適なカットオフ値から計算した。次に LS、SS の評価者内級内相関係数 ; ICC (1, 1) を評価した。ICC (1, 1) が 0.9 を超えるために必要な測定の繰り返し回数を、Spearman-Brown の式 $k = (\rho_1 (1-\rho_2) / \rho_2 (1-\rho_1))$ を使用して計算した。 ρ_1 は 0.9 で、 ρ_2 は ICC (1, 1) を代入した。すべての統計解析は、SPSS (バージョン 24; 米国 IBM 社) を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

34 例の BA 患者を解析した。患者背景と検査所見、肝線維化スコアの結果を Table 1. に示す。LS と SS は全例にて測定可能であった。すべての患者が 18 歳未満であった。HR-EGV は 14 例に認められた。2 例で急性食道静脈瘤出血を認め緊急内視鏡的静脈瘤結紮術を受け、それぞれ 6 日および 8 日後に 2D-SWE 測定を行った。血清ビリルビン値は、2 人の患者で 3 mg/dL 以上であった。腹部超音波検査で明らかな腹水が認められた症例はなく、肝移植待機中の症例もなかった。HR-EGV の有無に関して、脾臓長径、CPR、K-VaPS、APRI、LS、SS について有意差を認めた。HR-EGV 予測に関するこれらの変数の ROC 曲線と AUROC を Figure 1. に示す。脾臓長径、CPR、K-VaPS、APRI、LS、SS の AUROC は、それぞれ 0.702、0.782、0.775、0.750、0.812、0.900 であった。これらの変数のカットオフ値、感度、特異度、陽性的中率、および陰性的中率を Table 2. に示す。AUROC が最大であった SS においてカットオフ値 4.12m/s で感度 92.9%、特異度 90.0%、PPV86.7%、および NPV94.8%であった。LS および SS の ICC (1, 1) はそれぞれ 0.924 (95%信頼区間 [CI] ; 0.880–0.957) 、0.828 (95% CI ; 0.740–0.899) と良好な再現性を示しており、必要な測定回数は、LS で 1 回、SS で 2 回であった (Table 3.)。

【考察】

本研究では、2D-SWE による SS 測定はすべての被験者で可能であり、BA の小児における HR-EGV の最も正確な予測因子であった。複数の先行研究において小児肝疾患における EGV の存在予測に関して、血液検査所見や脾臓長径を組み合わせたスコアリングの有用性が報告されているが、より精度の高い検査手法が求められている。TE は非侵襲的な肝線維化の評価法として開発されたが、小児肝疾患においても LS 測定が EGV 検出に関して従来の非侵襲的予測因子よりも有用であったことが報告されている。ただし LS は肝臓の炎症の影響を受ける可能性がある。一方、SS は脾静脈の血管抵抗、脾臓の鬱血、血管新生、および線維化の結果として増加するため、LS よりも正確に PHT を反映すると考えられる。したがって SS は EGV の存在を予測するための最も有用な指標である。しかしながら TE による測定の検査精度は対象臓器のサイズに影響を受けるという欠点があり、特に小児において、より若年の症例において検査精度が劣ると報告されている。TE と異なり、2D-SWE はリアルタイムの B モード画像を参照しながら測定可能であり、成人肝硬変患者における PHT の検出能は TE よりも優れていた。他の報告でも小児肝疾患で、2D-SWE による LS の測定成功率は 100% であり、TE を上回ったと報告されている。本研究でも全例で 2D-SWE による LS、SS は測定可能であり、再現性も良好であった。本研究にはいくつかの制約がある。第一に BA は希少疾患であるため、症例数が少なかった。第二に、既報では BA における消化管出血の 29% が 12 ヶ月未満で発生していたが本研究でそれに該当する年齢の患者は 2 名のみであった。第三に、検査時間が長くなることで啼泣により測定精度が低下する恐れがあることから、評価者間 ICC は検討できなかった。したがって今後症

例数を増やして追加検討を行うことが望ましい。

【結語】

2D-SWE による SS 測定は、BA の小児における HR-EGV の最も正確な予測因子であった。