

41. Tsuchida A, Itoi T, Endo M, et al. Pathological features and surgical outcome of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the extrahepatic bile duct. *Oncol Rep.* 2004;11:269–76.
42. Tanno S, Obara T, Fujii T, et al. Proliferative potential and K-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Cancer.* 1998;83:267–75.
43. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E, et al. Mucosal changes of the gallbladder in anomalous union with the pancreatico-biliary duct system. *Pathol Res Pract.* 1991;187:241–6.
44. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Importance of early diagnosis of pancreaticobiliary maljunction without biliary dilatation. *World J Gastroenterol.* 2012;18:3409–14.
45. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG. Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. *Arch Surg.* 1962;84:229–46.

Ⅶ. 胆膵

膵・胆管合流異常診療ガイドライン

神澤輝実, 来問佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗

Terumi Kamisawa, Sawako Kuruma, Taku Tubata, Kazuro Chiba

key words : 膵・胆管合流異常, 先天性胆道拡張症, 膵胆管高位合流

関連学会 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会

発行年 2012年

出典 膵・胆管合流異常診療ガイドライン, 医学図書出版

英語版 Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759

執筆形式 CQ (clinical question) 形式

全体の構成と特徴 膵・胆管合流異常の診療ガイドラインが2012年に世界で初めて作成された。膵・胆管合流異常は比較的稀な疾患であることもあり, エビデンスに乏しい文献が多く, 専門家のコンセンサスに基づくガイドラインとして作成された。推奨度はつけられていない。Clinical question (CQ) を, I. 概念, 病態, 病理(10 CQs), II. 診断(10 CQs), III. 膵胆道合併症(9 CQs), IV. 治療と予後(17 CQs)の計46個作成し, 各ステートメントと解説が加えられた。膵・胆管合流異常の診療に一定の指針を与え, 臨床上的実用性を重視した内容を目指すとともに, この疾患について広く認知してもらうために, 膵・胆管合流異常に関する一般的な事項も内容に加え作成された。

先天性胆道拡張症は, 従来欧米では congenital choledochal cyst と呼ばれ, 本邦では5つのタイプに分類した戸谷分類¹⁾が広く使われてきた。しかし, 現在わが国では, いわゆる狭義の先天性胆道拡張症は, ほぼ全例で膵・胆管合流異常を合併する戸谷 I

がん・感染症センター都立駒込病院消化器内科
〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22)

型 (I b は除く) と IV-A 型を意味することが多い。このガイドラインでは, 先天性胆道拡張症は, “総胆管を含む肝外胆管の限局性拡張を呈しほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷 Ia 型, Ic 型と IV-A 型” を意味するとしている。

主なステートメントと解説

① 膵・胆管合流異常は, 解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。共通管が長く, 十二指腸乳頭部括約筋 (Oddi 括約筋) 作用が膵・胆管合流部に及ばないため, 膵液と胆汁が相互に逆流することにより, 胆道ないし膵にさまざまな病態を引き起こす。胆管拡張を伴う例 (先天性胆道拡張症) と胆管に拡張を認めない例 (胆管非拡張型) がある。

正常の十二指腸乳頭部では, 十二指腸乳頭部括約筋が胆管末端部から膵・胆管合流部を取り囲み, 胆汁の流れを調節する一方, 膵液の胆管への逆流を防止している。膵・胆管合流異常では, 共通管が長く, 括約筋作用が膵・胆管合流部に及ばないため, 膵液と胆汁が相互に逆流する。膵液の胆道内への逆流 (膵液胆道逆流現象) は高率に胆道癌を発生させ, 胆汁の膵管内への逆流 (胆汁膵管逆流現象) は膵炎を惹起させることがある (図1)。

先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常では, 臨床像が異なる。

② 膵・胆管合流異常は, 画像上, ERCP などの直接胆道造影において, 膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流する, あるいは異常な形で合流する所見より確定診断される。

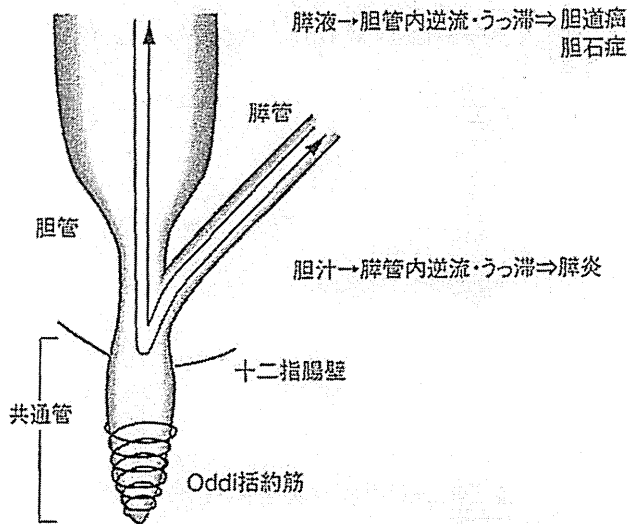


図1 膵・胆管合流異常の病態
(ガイドラインより引用)

膵・胆管合流異常は、画像上膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流することにより診断される例が多い。つまり、膵管と胆管の交通は、乳頭部括約筋の弛緩期のみならず、収縮期でも保たれている。MRCPや3D-DIC-CTなどで異常に長い共通管の所見から、膵・胆管合流異常と診断可能であるが、MRCPでは乳頭部括約筋作用が膵・胆管合流部に及んでいるかいないかを確認できないので、共通管の短い例や複雑な合流様式を示す例では、直接胆道造影による確定診断が必要となる。

③ 膵胆管高位合流とは、共通管の長さが6 mm以上であり、膵管と胆管の合流部に括約筋作用が及ぶ例である。膵胆管高位合流では、膵液胆道、胆汁膵管逆流現象などの膵・胆管合流異常と類似した病態が起こる。

膵胆管高位合流は、6 mm以上の共通管を有しているが、膵・胆管合流部に括約筋作用が及ぶので、膵・胆管合流異常とは診断されない。診断はERCPなどの直接胆道造影において、膵・胆管の交通は括約筋の弛緩期には保たれるが、収縮期には遮断される所見よりなされる(図2)。膵・胆管高位合流例でも、高率に膵液胆道逆流現象と胆汁膵管逆流現象を認め、膵・胆管合流異常と類似の病態が生じている。

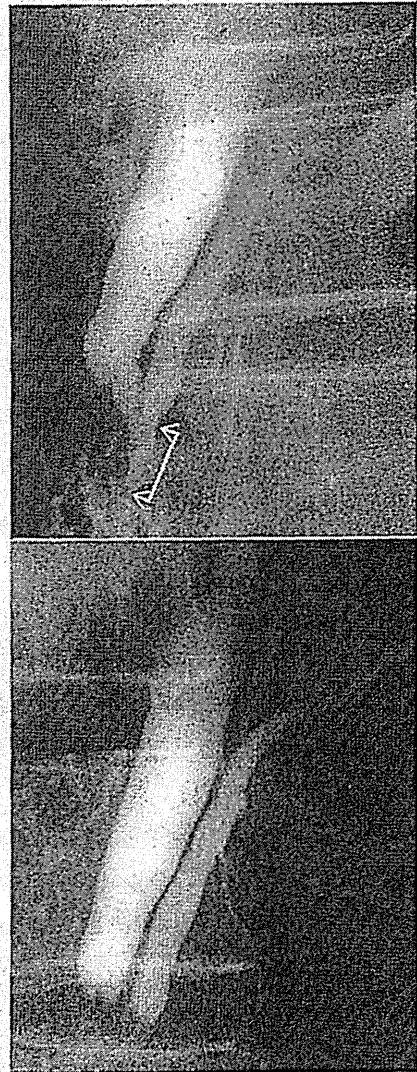


図2 膵胆管高位合流のERCP像

- a. 括約筋弛緩時：胆管と膵管は8 mmの長さの共通管(矢印)を形成する。
 - b. 収縮期：両者の交通は遮断される。
- (ガイドラインより引用)

④ USは膵・胆管合流異常のスクリーニングに有用である。先天性胆道拡張症の場合は総胆管や肝内胆管の拡張が、胆管非拡張型膵・胆管合流異常の場合は胆嚢壁内側の低エコー層の肥厚が診断の契機となる。

スクリーニングのUSで肝外胆管の著しい拡張を認めた場合、膵・胆管合流部の画像検査により先天性胆道拡張症と診断されるケースが存在する。

一方、胆管非拡張型膵・胆管合流異常は、症状が

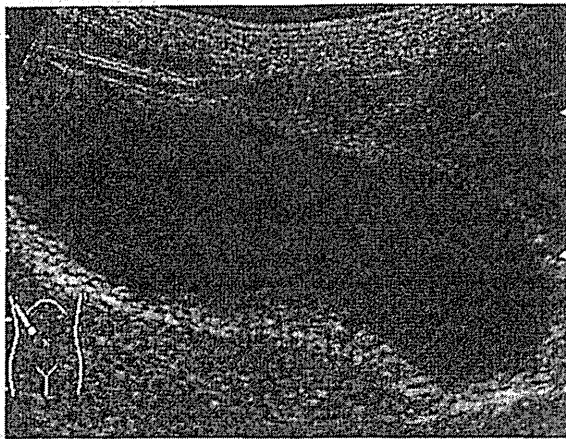


図3 膵・胆管合流異常例の胆嚢のUS像
胆嚢壁内層が肥厚している。
(ガイドラインより引用)

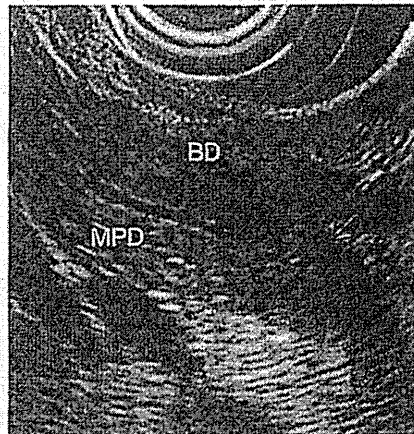


図4 膵・胆管合流異常のEUS像
十二指腸壁外の膵実質内で主膵管(MPD)と胆管(BD)
が合流している。矢印：十二指腸筋層
(ガイドラインより引用)

出にくく、合併した進行胆嚢癌の検査で診断される例が少なくない。胆管非拡張型膵・胆管合流異常を発癌前に診断することが重要であるが、成人では膵・胆管合流部の詳細な観察はUSでは困難である。膵・胆管合流異常の胆嚢壁は、膵液と混和した胆汁の長年にわたる刺激により、炎症と寛解が繰り返されて過形成を高率に生じる。つまり、USにおける胆嚢壁内側の低エコー層の肥厚所見(図3)から、胆管非拡張型膵・胆管合流異常を拾い上げることが可能である。

⑤ EUSは、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流するのを確認できるので、膵・胆管合流異常の診断に有用である。

EUSは膵管と胆管に加えて十二指腸固有筋層、および膵実質を描出することができ、十二指腸壁外での膵管と胆管の合流を確認することにより、膵・胆管合流異常の診断が可能である(図4)。さらに、膵・胆管合流異常の診断に引き続き一連の走査により、胆管および胆嚢の精密診断が可能である。

⑥ 先天性胆道拡張症では胆嚢癌および胆管癌を、胆管非拡張型膵・胆管合流異常では胆嚢癌を高率に合併する。

成人における胆道癌合併頻度は、先天性胆道拡張症で21.6%、胆管非拡張型膵・胆管合流異常で

42.4%と非常に高率である。癌の局在の割合は、先天性胆道拡張症では胆嚢癌62.3%と胆管癌32.1%であり、胆管非拡張型では胆嚢癌88.1%、胆管癌7.3%である。

成人における胆道癌発生の好発年齢は50～65歳で、通常の癌発症年齢よりも15～20歳程度若年である。膵・胆管合流異常に合併した胆道癌では、胆道同時性・異時性重複癌例が多く、また胆嚢癌における結石合併率は低い。

⑦ 膵・胆管合流異常は胆道癌の発生源であり、診断確定後は早期の予防的手術が推奨される。

先天性胆道拡張症では、拡張胆管内にも高率に癌が起こるので、肝外胆管切除術(分流術)が行われる。一方、胆管非拡張型膵・胆管合流異常では、合併する胆道癌の多くが胆嚢癌であることから、予防的に胆嚢摘出術が施行されることが多い。胆管非拡張型膵・胆管合流異常において、胆管癌発癌リスクを避ける目的で予防的肝外胆管切除術を施行するかに関しては、一定した見解はない。

⑧ 運用上の注意点 ガイドラインが発刊された翌年に、膵・胆管合流異常の診断基準が23年ぶりに改訂された^{1,2)}。膵・胆管合流異常診断基準2013では、MRCPや3D-DIC-CT像における異常に長い共通管所見より、またEUSやMD-CTのMPR像により、膵管

と胆管の壁外合流が確認できた場合、膵・胆管合流異常と診断できるが、共通管の短い例や複雑な合流様式を示す例では、直接胆道造影による確定診断が必要である。

ERCPは、依然膵・胆管合流異常の診断のゴールドスタンダードであるが、膵管に造影剤が注入されやすく、ERCP後膵炎に特に気をつける必要がある。先天性胆道拡張症の肝外胆管の全貌をERCPで描出するには、多量の造影剤の注入が必要であり、MRCPやDIC-CTで代用すべきである。

EUSによる膵・胆管合流部の描出能は術者により差があり、EUSに習熟した専門医が行う必要がある。

海外のガイドライン

なし

将来の展望と問題点

先天性胆道拡張症は胆道癌の合併率が高いだけでなく、分流術後においても繰り返す胆管炎や肝内結石などを合併して重篤な状態に陥り、肝移植を必要とする例もあるため、難病

制度における指定疾患に申請中である。また、本ガイドラインでは、先天性胆道拡張症という用語の使い方に関して、戸谷分類のIa, Ic, IVa型とするとしたが、今後、明確に定義する必要がある。

総胆管径は年齢とともに大きくなるので、胆管非拡張型膵・胆管合流異常の診断には、年齢に相当する総胆管径の基準値を参考にすることが推奨されている^{2,3)}。しかし、胆管形態を含めた胆管非拡張型膵・胆管合流異常の診断を確立する必要がある。また、胆管非拡張型膵・胆管合流異常の予防的切除の術式に関してもコンセンサスを作る必要がある。

文 献

1. 戸谷拓二：先天性胆道拡張症の定義と分類。胆と膵16：715-717, 1995
2. 日本膵・胆管合流異常研究会，日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会：膵・胆管合流異常の診断基準2013。胆道27：785-787, 2013
3. Kamisawa T, Ando H, Hamada Y et al : Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21 : 159-161, 2014

雑誌『小児外科』46巻10号(2014年10月号)定価(2,800円+税)

特集 最近の肥厚性幽門狭窄症

肥厚性幽門狭窄症の家系内発症
遺伝子異常と幽門筋の肥厚
消化管ホルモンと幽門筋の肥厚
抗菌薬と幽門筋の肥厚
漢方薬と幽門筋の肥厚
経幽門経管栄養と幽門筋の肥厚
食物アレルギーと幽門筋の肥厚
肥厚性幽門狭窄症の臨床像の変遷
腹部超音波検査
初期治療としての輸液療法
硫酸アトロピン療法(経口・経管)

硫酸アトロピン療法(静注)
十二指腸栄養チューブ挿入法
右上腹部横切開法
臍部弧状切開法(創外法)
肥厚性幽門狭窄症に対する臍内弧状切開法
臍 sliding window 法
腹腔鏡下幽門筋切開術
腹腔鏡下幽門筋切開術(腫瘍固定法)
エビデンスに基づく術式間の比較検討
術中合併症と対策



好評発売中

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーポビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

先天性胆道拡張症

神澤輝実*¹ 来間佐和子*¹ 田畑拓久*¹ 千葉和朗*¹
小泉理美*¹ 倉田昌直*² 本田五郎*²

索引用語：先天性胆道拡張症，臍・胆管合流異常，胆管癌，胆嚢癌

1 はじめに

先天性胆道拡張症(以下、胆道拡張症)は、以前は稀な疾患と考えられており、限られた施設で治療がなされていた。しかし、診断法の進歩や疾患概念の普及に伴って症例数は増加し、現在では一般的な疾患となっている。

胆道拡張症は臍・胆管合流異常(以下、合流異常)と密接な関連性をもつ。その関係は、Arnoldsにより胆道拡張症の剖検例における臍管と胆道系との異常な合流形態として1906年に初めて報告された¹⁾。

本邦では1916年の木積らによる剖検例の報告が最初で、彼らはこの合流異常が胆道拡張症の病因であろうと推察した²⁾。Babbitt³⁾が3例の胆道拡張症の術中造影所見から臍管と胆道系との異常な合流形態に注目して病因論を1969年に論じてから、両者の関係が広く注目されるようになった。その後ERCPの普及と実験的研究などにより、合流異常が胆

道拡張症の原因のすべてではないことがわかり、さらに胆道拡張のない合流異常の存在が明らかになった。

本稿では、2012年に世界で初めて発刊された臍・胆管合流異常診療ガイドライン^{4,5)}を基にして、胆道拡張症の診断と治療に関して概説する。

2 胆道拡張症の定義

胆道拡張症は、従来欧米ではcongenital choledochal cystと呼ばれてきた。Congenital choledochal cystは1959年にAlonso-Lejらにより3つのタイプに分類された⁶⁾。

本邦では、Alonso-Lejの分類を基本として合流異常の概念を加えた戸谷分類(図1)⁷⁾が広く使われてきた。戸谷分類⁷⁾では、総胆管の限局性拡張を呈するI型と、I型に肝内胆管の拡張が加わったIV-A型の頻度が非常に高い。また、Ia型、Ic型とIV-A型は、ほぼ全例に合流異常を合併するが、ほかのIb、

Terumi KAMISAWA et al: Congenital biliary dilatation

*¹ がん・感染症センター都立駒込病院内科 [〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22]

*² 同 外科

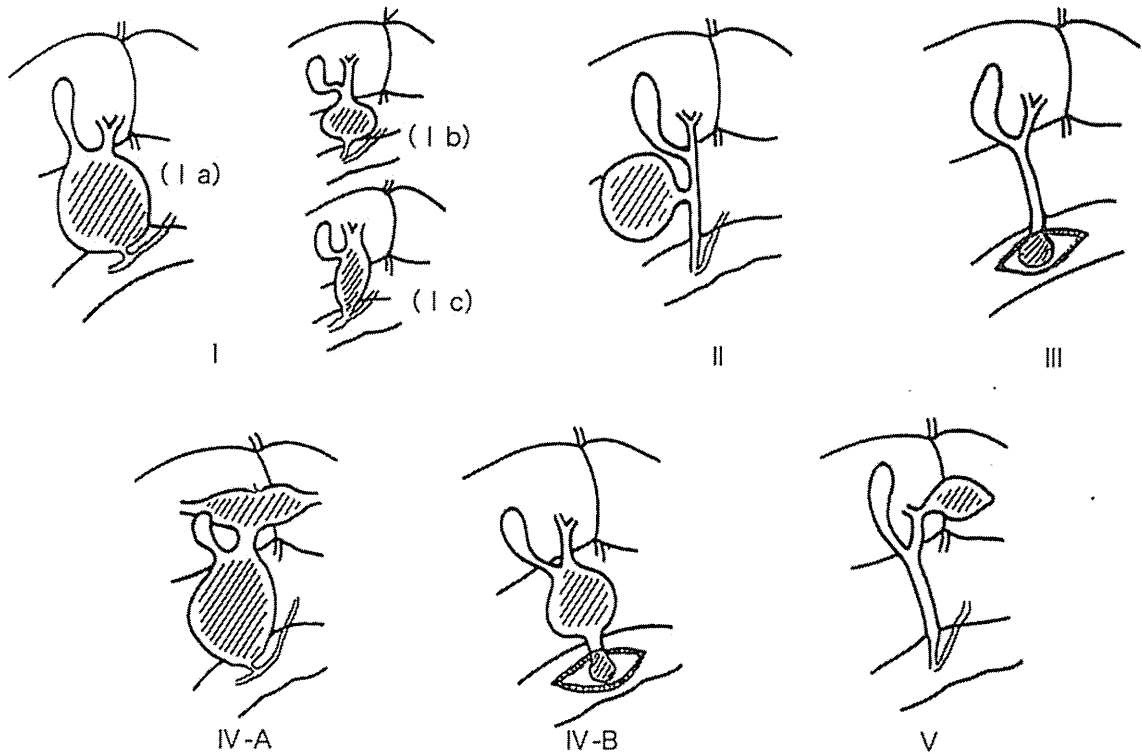


図1 先天性胆道拡張症の戸谷分類(文献7より引用)

II, III, IV-B, V型では合流異常の合併はほとんどみられない。現在、わが国では、いわゆる狭義の胆道拡張症は、戸谷Ia型, Ic型とIV-A型を意味することが多い^{4,5)}。

つまり、“胆道拡張症は、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、合流異常を合併する。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある”と定義される。

3 病態, 症状と血液検査所見

胆道拡張症は、男女比が約1:3と女性に多く、欧米人に比べて東洋人に多い。

合流異常では、機能的に十二指腸乳頭部括約筋(Oddi筋)の作用が膵胆管合流部に及ばないために、膵液と胆汁の相互逆流が起こる。そのため、胆道拡張症では、胆汁や膵液の流出障害や胆道癌など肝、胆道ないし膵にいろいろな病態が起こる(図2)⁴⁾。

胆道拡張症の症状は、合流異常によるもの

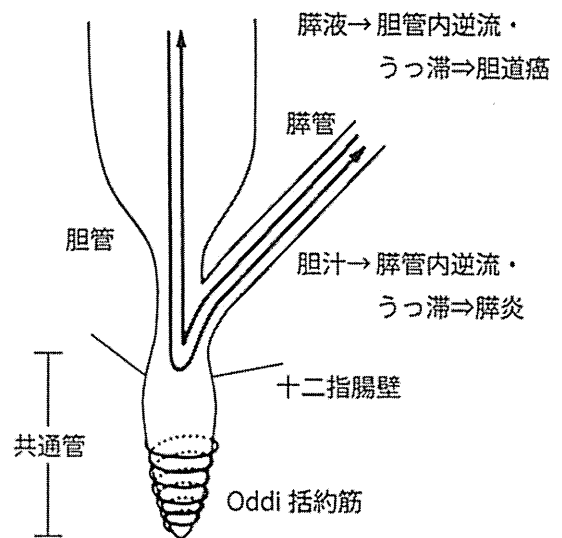


図2 膵・胆管合流異常の病態(文献4より引用)

と密接に関係している。小児の胆道拡張症の主な症状は、腹痛、嘔気・嘔吐、黄疸、腹部腫瘤、発熱、白色便などである。従来三主徴といわれていた腹痛、黄疸、腹部腫瘤がすべて揃うのは20~30%程度である。

血液検査では、無症状の時は多くの場合異

常はなく、有症状時に血中アミラーゼ、ビリルビン、胆道系酵素などの上昇を認める^{4,5)}。

4 診断

胆道拡張症の診断には、先天性の胆管拡張と合流異常の両者の存在を明らかにする必要がある(図3)。胆管径は、USやMRCPなどの胆道に圧がかからない検査によって測定する。胆管径は加齢とともに増大するので、年齢別の胆管径の上限値を参考にする⁸⁻¹⁰⁾。胆管拡張は総胆管を含み、拡張が総胆管から三管合流部を越えて肝門部に及ぶ場合は胆嚢管合流部の起始部が限局性に拡張し、肝内胆管が限局性に拡張している場合は肝門部に相対的狭窄を認める。拡張形態は、戸谷分類のI a, I c, IV-A型に分類される。

合流異常は、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する形成異常で、画像診断または手術などによって、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか異常なかたちで合流する所見に基づいて診断される。画像診断には、直接胆道造影(ERCP、経皮経肝胆道造影、術中胆道造影など)や、MRCP、EUSまたはMD-CTのMPR像などが用いられる。高アミラーゼ胆汁は合流異常の有力な補助診断となる^{11,12)}。

5 合併症

1. 胆道癌

合流異常に関する1990～2007年の全国集計¹³⁾によると、成人における胆道拡張症の胆道癌合併頻度は21.6%で、その内訳は胆嚢癌62.3%、胆管癌32.1%、胆嚢+胆管癌4.7%であった。また、小児における胆道拡張症では、胆管癌が7例と胆嚢癌が1例の合併が報告されている。

胆道拡張症に合併した胆嚢癌の平均年齢は

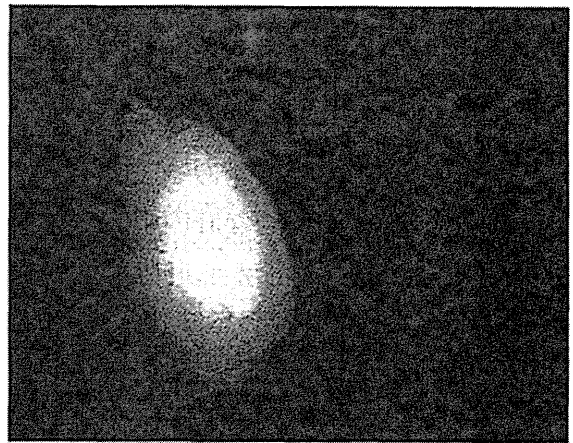


図3 先天性胆道拡張症のMRCP像

60.1±10.4歳、胆管癌では52.0±15.0歳であり、通常の癌発生年齢より15～20歳程度若年である。胆道同時性・異時性重複癌が多く、また胆嚢癌の合併例においては結石合併率が低い^{4,5,14,15)}。

2. 急性膵炎

小児の胆道拡張症では高率に急性膵炎を合併する。全国集計¹³⁾では、小児の胆道拡張症の28.3%に術前合併症として急性膵炎を認めた。胆道拡張症に合併する急性膵炎の発生要因として、共通管の拡張、膵管の拡張、膵頭部膵管の複雑な走行異常、蛋白栓などがあげられる。また、臨床的に一過性のものや軽症で再発性のものが多い。

3. 胆道結石

胆道拡張症において成人で24.1%、小児で9.0%に胆道結石を認めた。胆管結石が多く、またビリルビン結石が高頻度で、胆汁うっ滞や感染の関与が示唆される^{4,5)}。

6 治療

胆道拡張症は、胆道癌の発生母地であり、症状の有無とは無関係に診断確定後は早期の手術が推奨される。ただし、新生児や乳児の無症状例は肝機能などを慎重に観察し、3～6カ月頃まで待機してもよい。

術式としては、発癌の標的臓器を切除する意味で肝外胆管切除(分流手術)を行う。

拡張または狭窄を認める場合、可能な限り拡張胆管を切除する必要がある。肝側の肝管切除が不十分だと相対的な肝内胆管の狭窄が生じ、肝内の胆汁うっ滞から肝内結石が形成され、胆管炎を起こすので、相対的狭窄を残さないよう肝側胆管を可能な限り切除することが重要である。膵側胆管切除は、分流手術後に遺残胆管からの発癌、膵炎、膵石などの発生を予防するために、できる限り胆管を残さないよう総胆管下部を膵管合流部直上で切除する必要がある。分流手術の代表的な再建法はRoux-en Y型空腸吻合と胆管十二指腸吻合であり、吻合する胆管は総肝管と肝門部肝管(左右肝管合流部付近)に大別される。

蛋白栓が術前に認められても、蛋白栓は一般に脆弱であり、根治手術までに半数の症例で自然消失する。狭小部や共通管で蛋白栓の嵌頓が持続する場合は、症状の悪化や遷延がみられ、胆道ドレナージないし緊急手術が必要である。胆道ドレナージ例でみられる蛋白栓も、ほとんどが自然に、またはチューブからの洗浄で消失する。手術時まで残存する蛋白栓は、狭小部からのチューブによる洗浄やスプーンによる摘出で大半が除去できる。術中胆道造影は、蛋白栓や肝門部胆管の相対的狭窄の確認、胆道再建における胆管切除の部位の決定や合流異常の確認などのために有用である。胆管穿孔を伴った例では、一次的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後に肝外胆道切除を行う方が安全である。

嚢胞切除の合併症としては、剥離面からの出血、門脈・肝動脈損傷や膵管損傷、稀に肝管分岐異常による胆管損傷がある。膵管損傷を術中に気づいた場合には、末梢の枝なら放置しておいてよいが、主膵管であれば損傷し

た膵管から十二指腸側に膵管チューブをステントとして挿入しておく。術後に膵管損傷が判明した場合は、内視鏡を用いて経乳頭的に膵管ステントを挿入する。

術後肝内結石発生例では、手術的に結石を摘出すると同時に、原因となっている肝内胆管狭窄や吻合部狭窄に対しても処置を行う。内視鏡などによる結石除去のみの対処は、原因となっている肝内胆管狭窄の処置が不十分となる危険性がある。膵内遺残嚢胞内結石に対しては、原則としては遺残嚢胞ごと結石を除去する。遺残嚢胞が極めて小さい場合や、遺残嚢胞の摘出手術に対する同意が得られなかった場合には、内視鏡を用いて遺残嚢胞内結石を定期的に摘出する^{4,5)}。

7 予 後

術後は良好な経過をとる例が多い。術後早期合併症には、縫合不全、剥離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがあるが、その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない。術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。このなかでも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年～十数年の経過を経て発症することが多い。胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度は0.7～5.4%と報告されており、術後の長期にわたる経過観察が必要である^{4,5)}。

8 おわりに

胆道拡張症は、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常(戸谷 I a, I c, IV-A型)で、合流異常を合併するので高率に胆道癌や膵炎などを生じる。診断においては、合流異常の存在を明らかにして、後天的な胆道拡張を鑑別する必要がある。胆道

拡張症と診断されれば、手術適応となるが、術後に種々の合併症が生じる例があり、長期にわたる経過観察が必要である。

文 献

- 1) Arnolds : Eine manneskopfgrossen Retentionszyste des Choledochus. Dtsch Med Wochenschr 32 : 1804, 1906
- 2) 木積一次, 兒玉琢四郎 : 輪胆管囊様拡張の1例を述べて其成因に及ぶ. 東京医学会雑誌 30 : 1413-1423, 1916
- 3) Babbitt DP : [Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb]. Ann Radiol (Paris) 12 : 231-240, 1969
- 4) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会編 : 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 2012
- 5) Kamisawa T, Ando H, Suyama M et al : Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol 47 : 731-759, 2012
- 6) Alonso-Lej F, Rever EB Jr, Pessagno DJ : Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. Int Abstr Surg 108 : 1-30, 1959
- 7) 戸谷拓二 : 先天性胆道拡張症の定義と分類. 胆と膵 16 : 715-717, 1995
- 8) 濱田吉則, 嵩原裕夫, 安藤久實, 他 : 小児胆管径の基準値からみた胆管拡張の定義の問題点. 胆と膵 31 : 1269-1272, 2010
- 9) Itoi T, Kamisawa T, Fujii H et al : Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study. J Gastroenterol 48 : 1045-1050, 2013
- 10) Kamisawa T, Ando H, Shimada M et al : Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21 : 87-92, 2014
- 11) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会 : 膵・胆管合流異常の診断基準2013. 胆道 27 : 785-787, 2013
- 12) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y et al : Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21 : 159-161, 2014
- 13) 森根裕二, 森 大樹, 宇都宮徹, 他 : 膵・胆管合流異常の特徴. 胆道 25 : 133-140, 2011
- 14) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H et al : Pancreaticobiliary maljunction. Clin Gastroenterol Hepatol 7 : S84-88, 2009
- 15) Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T et al : Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. J Gastroenterol 50 : 273-279, 2015

*

*

*

<報 告>

先天性胆道拡張症の診断基準 2015

日本脾・胆管合流異常研究会

日本脾・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会

脾・胆管合流異常の診療ガイドライン¹⁾が、日本脾・胆管合流異常研究会と日本胆道学会から2012年に作成され、さらに脾・胆管合流異常の診断基準2013²⁾がその翌年に作成された。そのなかで、脾・胆管合流異常を有し、胆管に拡張を認める例を先天性胆道拡張症とした。そこで、先天性胆道拡張症の診断基準2015においては、いわゆる狭義の先天性胆道拡張症の診断基準を明らかにした。

定 義

先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation) とは、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、脾・胆管合流異常を合併するものをいう。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある。

病 態

胆管拡張と脾・胆管合流異常により、胆汁と膵液の流出障害や相互逆流、胆道癌など肝、胆道および脾に様々な病態を引き起こす。

診断基準

先天性胆道拡張症の診断は、胆管拡張と脾・胆管合流異常の両者が画像または解剖学的に証明された場合になされる。ただし、結石、癌などによる胆道閉塞に起因する後天性、二次的な胆道拡張は除外する。

1. 胆管拡張の診断

胆管拡張は、胆管径、拡張部位、拡張形態の特徴を参考に診断する。

1) 胆管径

胆管径は、超音波検査、MRCP、CT (MD-CTのMPR像ほか)などの胆道に圧のかからない検査によって、総胆管の最も拡張した部位の内径を測定する。

胆管径は、年齢により変化するので、超音波検査による年齢別の胆管径の上限値 (表1)を参考にする。

2) 拡張部位

胆管拡張は、総胆管を含むものとする。また、総胆管を含む肝外胆管の拡張と同時に肝内胆管が拡張している例も、先天性胆道拡張症に含める。

3) 拡張形態

拡張形態は、嚢胞型と円筒 (紡錘) 型の2つに分けられる。

狭義の先天性胆道拡張症は、戸谷分類 (図1) のIa型、Ic型、IV-A型で表現される。

2. 脾・胆管合流異常の診断

脾・胆管合流異常の診断は、先天性胆道拡張症の診断に必須であり、脾・胆管合流異常の診断基準2013に準拠してなされる。

解 説

1. 定義

先天性胆道拡張症は、従来欧米では congenital choledochal cyst と呼ばれてきた。Congenital choledochal cyst は1959年に Alonso-Lej³⁾により3つのタイプに分類された。その後、Alonso-Lejの分類を基本として1977年に Todani⁴⁾らは新たな分類⁵⁾を提唱し、欧米で広く引用されるようになった。その後、先天性胆道拡張症は脾・胆管合流異常を高率に合併することが分か

日本脾・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会

関西医科大学小児外科 濱田吉則 (委員長)、愛知県心身障害者コロニー 安藤久實 (顧問)、東京都立駒込病院内科 神澤輝実、東京医科大学消化器内科 糸井隆夫、静岡県立こども病院小児外科 漆原直人、日本大学小児外科 越永徒道、千葉大学小児外科 齋藤 武、山梨大学第一外科 藤井秀樹、大阪市立大学小児外科 諸富嘉樹

受付日:平成27年11月11日

採用日:平成27年11月12日

表1 超音波検査による胆管拡張の年齢別参考値

年齢	基準値	上限値	拡張の診断
0歳	1.5mm	3.0mm	3.1mm 以上
1歳	1.7mm	3.2mm	3.3mm 以上
2歳	1.9mm	3.3mm	3.4mm 以上
3歳	2.1mm	3.5mm	3.6mm 以上
4歳	2.3mm	3.7mm	3.8mm 以上
5歳	2.4mm	3.9mm	4.0mm 以上
6歳	2.5mm	4.0mm	4.1mm 以上
7歳	2.7mm	4.2mm	4.3mm 以上
8歳	2.9mm	4.3mm	4.4mm 以上
9歳	3.1mm	4.4mm	4.5mm 以上
10歳	3.2mm	4.5mm	4.6mm 以上
11歳	3.3mm	4.6mm	4.7mm 以上
12歳	3.4mm	4.7mm	4.8mm 以上
13歳	3.5mm	4.8mm	4.9mm 以上
14歳	3.6mm	4.9mm	5.0mm 以上
15歳	3.7mm	5.0mm	5.1mm 以上
16歳	3.7mm	5.1mm	5.2mm 以上
17歳	3.7mm	5.2mm	5.3mm 以上
18歳	3.8mm	5.3mm	5.4mm 以上
19歳	3.8mm	5.4mm	5.5mm 以上
20歳代	3.9mm	5.9mm	6.0mm 以上
30歳代	3.9mm	6.3mm	6.4mm 以上
40歳代	4.3mm	6.7mm	6.8mm 以上
50歳代	4.6mm	7.2mm	7.3mm 以上
60歳代	4.9mm	7.7mm	7.8mm 以上
70歳代以上	5.3mm	8.5mm	8.6mm 以上

(文献11より引用)

り、戸谷は1995年に膵・胆管合流異常の概念を加えた分類⁷⁾を発表した。その後国内外からの報告で、総胆管の限局性拡張を呈するI型と、I型に肝内胆管の拡張が加わったIV-A型の頻度が非常に高く、Ia型、Ic型およびIV-A型は、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併するが、他のIb型、II型、III型、IV-B型、V型では膵・胆管合流異常の合併はほとんどみられないことが判明してきた。

そこで本診断基準では、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張し、全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷Ia型、Ic型とIV-A型の先天性胆道拡張症を、狭義の先天性胆道拡張症と定義した。また、Caroli病、戸谷分類のIa型、Ic型、IV-A型以外で膵・胆管合流異常のない胆道拡張症などは狭義の先天性胆道拡張症に含めないことにした。

2. 病態

先天性胆道拡張症では、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部 (narrow segment) によって胆汁の流出障害が起きる。また、合併する膵・胆管合流異常では、共通管が長く、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流する。膵液の胆道内への逆流 (膵液胆道逆流現象) は高率に胆道癌を発生させ、胆汁の膵管内への逆流 (胆汁膵管逆流現象) は膵炎を惹起させることがある。

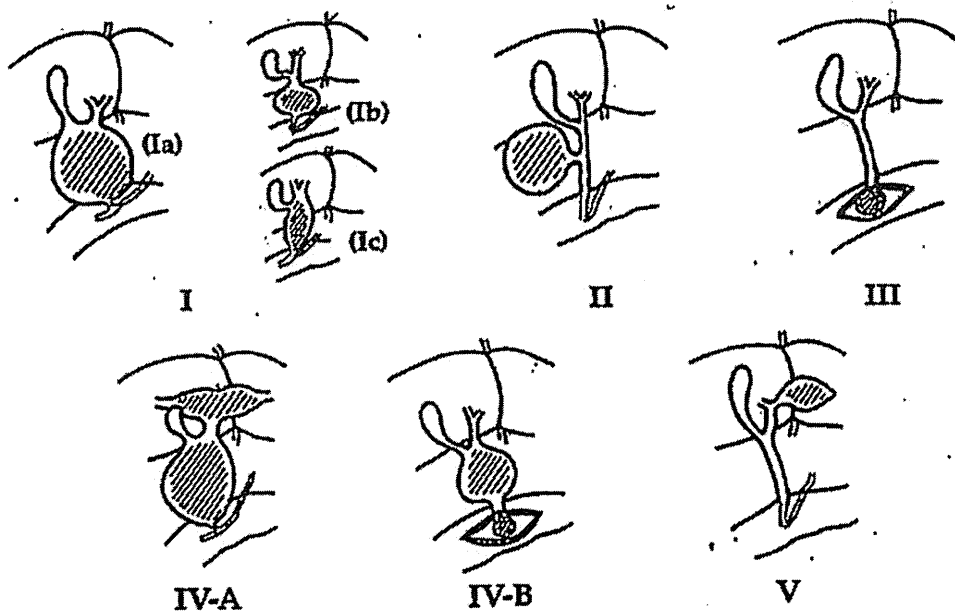


図1 戸谷分類 (1995年改変) (文献7より引用)

3. 診断基準

1) 胆管径

直接胆道造影 (ERCP, 経皮経肝胆道造影, 術中胆道造影など) は, 胆管内圧を上昇させて胆管が拡張する可能性がある検査なので, その計測値は参考にとどめ, 胆管拡張の診断は慎重にすべきである。

胆管径は, 年齢により変化する⁹⁾⁻¹⁰⁾ので, 超音波検査による年齢別の胆管径の上限値 (表 1)¹¹⁾を参考にして拡張の有無について診断する。

2) 胆管の拡張形態

先天性胆道拡張症には以下のような胆管の形態的特徴¹²⁾⁻¹⁴⁾を示す例が多いので, これらを参考にして診断する。

(1) 拡張した総胆管の十二指腸側に狭小部 (narrow segment) がみられる。

(2) 拡張が総胆管から三管合流部を越えて肝臓側に及ぶ場合は, 胆嚢管合流部の起始部が限局性に拡張している。

(3) 肝内胆管が限局性に拡張している場合は, 肝門部に相対的狭窄がみられる。

(4) 肝内胆管の拡張部とそれより上流の胆管とは著明な口径差がある。

3) 膵・胆管合流異常

膵・胆管合流異常とは, 解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。

膵・胆管合流異常の診断には, 画像または解剖学的検索によって, 膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか異常な形で合流すること, または膵管と胆管が十二指腸壁外で合流することを確認する必要がある。画像診断には, 直接胆道造影 (ERCP, 経皮経肝胆道造影, 術中胆道造影など) や, EUS または MD-CT の MPR 像などを用いる。また, 高アミラーゼ胆汁は, 膵・胆管合流異常の存在を強く示唆しており有力な補助診断となる。

4. 参考

1) つぎのような所見は, 先天性胆道拡張症の存在を疑わせるので診断の参考となる¹⁾。

- (1) 出生前超音波検査による肝下面の嚢胞性病変
- (2) 新生児期の直接型優位の間歇性黄疸
- (3) 小児期から繰り返す腹痛発作
- (4) 小児の腹痛時の高アミラーゼ血・尿症
- (5) 小児の胆道穿孔による胆汁性腹膜炎

2) 以下の類義語が使われているが, 先天性胆道拡張症 (congenital biliary dilatation) を推奨する。

先天性胆管拡張症 congenital bile duct dilatation (戸谷 1995)⁷⁾

先天性総胆管嚢胞 congenital choledochal cyst (Alonso-Lej 1959)⁵⁾

総胆管嚢胞 choledochal cyst

本論文に関連し, 開示すべき利益相反はなし

文 献

- 1) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会. 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 東京: 医学図書出版, 2012
- 2) Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759
- 3) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会. 膵・胆管合流異常の診断基準 2013. *胆道* 2013; 27: 785-787
- 4) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, et al and The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 159-161
- 5) Alonso-Lej F, Rever WB Jr, Pessagno DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2 and analysis of 94 cases. *Int Abstr Surg* 1959; 108: 1-30
- 6) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134: 263-269
- 7) 戸谷拓二. 先天性胆道拡張症の定義と分類. *胆と膵* 1995; 16: 715-717
- 8) 濱田吉則, 高原裕夫, 安藤久實, ほか. 小児胆管径の基準値からみた胆管拡張の定義の問題点. *胆と膵* 2010; 31: 1269-1272
- 9) Itoi T, Kamisawa T, Fujii H, et al. Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1045-1050
- 10) Kamisawa T, Ando H, Shimada M, et al. Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 87-92
- 11) 濱田吉則, 濱田 洋, 高橋良彰, ほか. 胆管径か

- らみた胆管拡張の定義, 胆と膵 2014 ; 35 : 943—945
- 12) Ando H, Ito T, Kaneko K, et al. Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 426—430
- 13) 細村直弘, 藤井秀樹, 雨宮秀武, ほか. 先天性胆道拡張症の定義と診断基準に関する考察. 胆と膵 2010 ; 31 : 1273—1278
- 14) 安藤久實, 伊藤喬廣, 杉藤徹志. 先天性胆道拡張症における嚢胞壁の組織学的研究—特に嚢胞下部の平滑筋組織について—. *日消誌* 1987 ; 84 : 1797—1801

Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015

The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM)

The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria for Pancreaticobiliary Maljunction

Congenital biliary dilatation (CBD) is a congenital malformation involving both extrahepatic bile duct dilatation and pancreaticobiliary maljunction (PBM). Although pathogenesis of bile duct dilatation is unknown, PBM causes reciprocal reflux between the pancreatic juice and bile and results in various biliary and pancreatic pathologies.

For a diagnosis of CBD, both abnormal dilatation of the bile duct and PBM must be evident. Bile duct dilatation should be diagnosed based on age-related limits on the maximum diameter of the common bile duct using diagnostic imaging (e.g., ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography, and multiplanar reconstruction imaging by multidetector row computed tomography). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous transhepatic cholangiopancreatography, and operative cholangiography would be avoided as bile duct measurement tools. Typical concomitant anatomical characteristics of extra- and intra-hepatic bile ducts should be also considered when diagnosing CBD. Diagnosis of PBM, an abnormally long common channel, and/or an abnormal union between the pancreatic and bile ducts must be established by various radiological imaging.

JJBA 2015; 29: 870—873

Members of the Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria for Pancreaticobiliary Maljunction:

Yoshinori Hamada (Kansai Medical University), Hisami Ando (Aichi Prefectural Colony), Terumi Kamisawa (Tokyo Metropolitan Komagome Hospital), Takao Itoi (Tokyo Medical University), Naoto Urushihara (Shizuoka Children's Hospital), Tsugumichi Koshinaga (Nihon University School of Medicine), Takeshi Saito (Chiba University), Hideki Fujii (University of Yamanashi), Yoshiaki Morotomi (Osaka City University)

© 2015 Japan Biliary Association

Original Research

Hepatitis Activity Should Be Considered a Confounder of Liver Stiffness Measured With MR Elastography

Shintaro Ichikawa, MD,¹ Utaroh Motosugi, MD, PhD,^{1,2*} Tadao Nakazawa, MD, PhD,³ Hiroyuki Morisaka, PhD,¹ Katsuhiko Sano, MD, PhD,¹ Tomoaki Ichikawa, MD, PhD,¹ Nobuyuki Enomoto, MD, PhD,⁴ Masanori Matsuda, MD, PhD,⁵ Hideki Fujii, MD, PhD,⁵ and Hiroshi Onishi, MD, PhD¹

Purpose: To evaluate the effect of hepatitis activity on liver stiffness measurements and the role of serum alanine aminotransferase (ALT) in liver fibrosis staging by MR elastography (MRE).

Materials and Methods: We measured liver stiffness (kPa) in 135 patients by MRE and histologically assessed fibrosis and hepatitis activity within 2 months. Stepwise multiple linear regression was performed to determine the maximum adjusted R² against liver stiffness, after adjusting for nothing (model 1), ALT/upper limit of normal categories (model 2), and hepatitis activity (A grade) by METAVIR (model 3). Logistic regression was used to identify independent factors associated with pathologically proven cirrhosis.

Results: Platelet count and METAVIR F score were strongly associated with liver stiffness. The adjusted R² value of model 3 (0.7026) was higher than those of models 1 (0.6472) and 2 (0.6564), showing that hepatitis activity affected liver stiffness measurement. High ALT levels (odds ratio, 0.0066; $P=0.0003$) as well as MRE (odds ratio, 9.91; $P<0.0001$) were independently associated with cirrhosis.

Conclusion: Hepatitis activity may be a confounder of liver stiffness measurement during liver fibrosis staging using MRE. MRE can potentially make an overdiagnosis of liver cirrhosis if the patient has high ALT levels.

Key Words: magnetic resonance elastography; hepatic fibrosis; liver stiffness; activity of hepatitis

J. Magn. Reson. Imaging 2015;41:1203–1208.

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

CHRONIC LIVER DISEASE can lead to hepatic fibrosis, cirrhosis, portal hypertension, and hepatocellular carcinoma (1). In the management of chronic liver disease, staging of hepatic fibrosis is important because the fibrosis stage is closely associated with the prognosis and risk of hepatocarcinogenesis (2,3). Liver biopsy, followed by histopathologic assessment, is commonly performed for such staging. However, biopsy is associated with complications such as hemorrhage and infection as well as difficulties such as a sampling error, high interobserver variability among pathologists, and low patient acceptance (4–6). Therefore, noninvasive methods have been developed for assessing hepatic fibrosis.

With regard to imaging, transient elastography has been used for several clinical studies of liver stiffness (7–9). Recently, MR elastography (MRE) has been developed for measuring liver stiffness (10–12). It is used primarily for staging hepatic fibrosis in the clinical setting (13,14). Several researchers have reported that MRE has sufficient reproducibility (15–17) and high diagnostic ability for hepatic fibrosis (18–21). However, activity of hepatitis has not been considered in these studies. Previous studies using ultrasound elastography have suggested that activity of hepatitis (A grade) can affect liver stiffness measurement (22,23). Activity of the inflammation in the liver is well indicated by the serum alanine aminotransferase (ALT) level (24). Therefore, the purpose of this study was to evaluate the effect of activity of hepatitis on liver stiffness measurements by MRE and the role of serum ALT level in the staging of liver fibrosis by MRE.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

This retrospective study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board. Between January 2010 and December 2013, a total of 1444

¹Department of Radiology, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.

²Department of Radiology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA.

³Department of Pathology, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.

⁴First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.

⁵First Department of Surgery, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.

*Address reprint requests to: U.M., Department of Radiology, University of Yamanashi, 1110 Shimokato, Chuo-shi, Yamanashi, 409-3898, Japan. E-mail utaroh-motosugi@nifty.com

Received October 8, 2013; Accepted May 10, 2014.

DOI 10.1002/jmri.24666

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

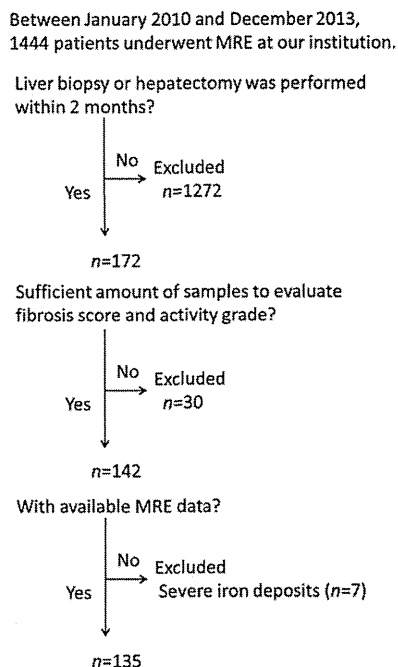


Figure 1. Inclusion criteria of this study. One hundred thirty-five patients met the inclusion criteria.

consecutive patients underwent MRE for liver investigation. Among the 1444 patients, we found 172 patients in whom histopathologic determination (METAVIR scoring system) of the fibrosis stage and activity grade were available within 2 months of MRE. Seven patients were excluded because no signals were obtained from the liver with gradient echo-based MRE sequence due to severe iron deposits. Thirty patients in whom a tissue biopsy yielded insufficient amounts of liver tissue for the evaluation of fibrosis and activity grade were also excluded. The study was finally conducted in 135 patients with chronic liver disease who met the inclusion criteria (Fig. 1).

The mean patient age was 64.1 ± 11.1 years (range, 19–86 years), with 105 men and 30 women. Liver specimens were obtained by either a liver biopsy (n=44) or resection (n=91) and reviewed by one pathologist (T.N.) with 14 years' experience who was blinded to the results of MRE.

Histopathological assessment was performed using hematoxylin and eosin stain and Masson trichrome stain to determine the fibrosis stage (F score) and activity grade of hepatitis (A grade) using the METAVIR scoring system: F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis without septa; F2, portal fibrosis with a few septa; F3, numerous septa without cirrhosis; and F4, cirrhosis; A0, none; A1, mild; A2, moderate; and A3, severe inflammatory activity.

The results of the histopathological assessment were as follows: F1 (n=25 [A1, 14; A2, 6; A3, 5]), F2 (n=39 [A1, 21; A2, 13; A3, 5]), F3 (n=34 [A1, 11; A2, 16; A3, 7]), and F4 (n=37 [A1, 8; A2, 19; A3, 10]).

The etiologies of chronic liver disease were hepatitis C (n=84), hepatitis B (n=17), hepatitis B and C (n=2), alcoholic steatohepatitis (n=13), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (n=3), autoimmune hepatitis (n=1), primary biliary cirrhosis (n=3), primary scler-

Table 1
MR Sequence Parameters Applied in this Study

Parameter	1.5T system	3-T system
Sequence	Two-dimensional gradient-echo T1-weighted imaging	Two-dimensional gradient-echo T1-weighted imaging
Plane	Transverse	Transverse
Repetition time (ms)	100	50
Echo time (ms)	27	20
Matrix	256 × 64	256 × 80
Field of view (cm)	36 × 27	35 × 35
Section thickness/intersection gap (mm)	10/5	10/5
No. of signals acquired	1	1
Flip angle (°)	30	23
Acquisition time (s)	13	15
Frequency of driver (Hz)	60	60
Amplitude (%)	60	70
Axis of motion-sensitizing gradient pulse	z	z

rosing cholangitis (n=2), and uncertain liver disease with elevated liver enzyme level (n=10).

MRE

MRE was performed by using a superconducting magnet operating at 1.5 Tesla (T) (Signa EXCITE HD, GE Medical Systems, Waukesha, WI) with 8-channel (n=105) or 3T (Discovery 750; GE Medical Systems) with 32-channel phased-array coil (n=30). With the patient in the supine position, a cylindrical passive driver was attached to the right chest wall with a rubber belt. A vibrator placed outside the imaging room produced a pneumatic vibration that was delivered to the driver by means of a plastic cylinder. The driver then transferred the vibration to the liver by means of the chest wall (10). The MRE system was developed at Mayo Clinic (Rochester, MN).

The scanning position was set from above the gall bladder to below the subphrenic region of the liver. For acquiring images in consistent positions at each phase offset, the patients were asked to hold their breath after expiration (14). The sequence parameters are summarized in Table 1.

The MR scanners automatically generated liver stiffness maps by processing the acquired propagating shear wave images according to an inversion algorithm (25,26). The shear stiffness of the tissue was determined as a pixel value (kPa) (26,27). In each patient, the region of interest (ROI) was placed in the right lobe of the liver on the basis of the stiffness maps by one radiologist (S.I.) with 9 years of experience in abdominal radiology who was blinded to the histopathologic data. As a rule, the ROI was at least 1.5 cm² in area and excluded blood vessels, the liver edge, and the part where interference of the propagating waves was observed on the phase images.

Blood Tests

MRE and blood tests were performed within a week in all subjects. In this test, the platelet count and the

Table 2
Liver Stiffness of A1, A2, and A3 Measured by MRE for Each Fibrosis Stage*

	A1	A2	A3	P value
F1	2.40 ± 0.50	2.50 ± 0.24	3.18 ± 1.03	0.2907
F2	2.86 ± 0.66	3.22 ± 0.33	2.92 ± 0.27	0.0571
F3	3.29 ± 0.52	4.09 ± 0.86	4.53 ± 0.71	0.0043 [†]
F4	4.83 ± 0.33	5.15 ± 0.93	6.36 ± 1.32	0.0106 [†]

*Values are presented as the mean ± standard deviation (kPa). Employed statistics, Kruskal-Wallis test.
[†]P < 0.05.

grade of ALT/upper limit of normal range (ULN, 32 IU/L) were included in addition to the MRE, age, and gender of the patients. Platelet count is supposed to be a reliable indicator of cirrhosis among various blood tests (24). The elevated ALT level can indicate high activity of hepatitis (22).

Statistical Analysis

The stiffness value of the liver was expressed using shear modulus (kPa) in MRE. The mean and standard deviation values of liver stiffness measured by MRE for each fibrosis stage and activity grade were calculated. The difference of liver stiffness among three activity grades was tested by Kruskal-Wallis test for each fibrosis stage.

Multiple linear regression models were used to delineate the inflammatory effects on liver stiffness by calculating the R² values between liver stiffness by MRE and multiple variables in the following three models: model 1, variables included age, gender, body mass index (BMI), international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR), platelet count, and METAVIR F score; model 2, model 1 plus ALT/ULN; and model 3, model 1 plus METAVIR A grades. The models 2 and 3 were performed to clarify whether they would increase the adjusted correlation coefficient against liver stiffness by MRE, taking into account the ALT level and METAVIR A grade. During the analysis, the ALT level was categorized into 4 grades: G1, ALT/ULN < 1; G2, 1 ≤ ALT/ULN < 2; G3, 2 ≤ ALT/ULN < 3; and G4, 3 ≤ ALT/ULN.

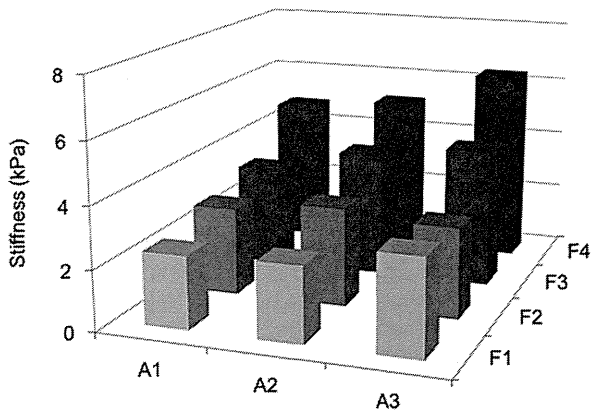


Figure 2. Relations of liver stiffness, fibrosis stage, and activity grade. The mean stiffness values of the liver increased as the fibrosis stage progressed. Among patients with F3 and F4, the mean stiffness values of the liver increase as activity grade increases.

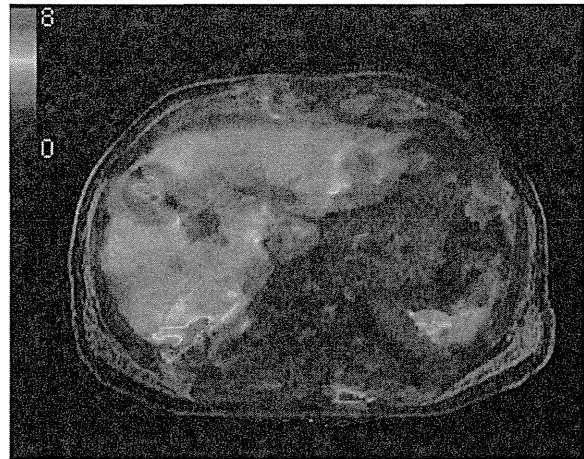


Figure 3. MRE image of a 74-year-old man with chronic hepatitis type C (A1F3) obtained in the transverse plane. For this figure, the portions of the elastogram corresponding to the liver have been superimposed on a conventional MR image. The mean stiffness value is 3.3 kPa.

A multivariate logistic regression model was used to identify independent factors that can predict cirrhosis (F4). This test was intended to identify noninvasive clinical indicators of cirrhosis.

JMP software (version 10; SAS Institute, Cary, NC) was used for all the analyses. P < 0.05 indicated statistical significance.

RESULTS

Relations of Liver Stiffness, Fibrosis Stage, and Activity Grade

The mean stiffness values of the liver increased as the fibrosis stage progressed. Among patients with F3 and F4, the mean stiffness values of the liver also increased as the activity grade progressed (Table 2; Figs. 2–4).

Multiple Linear Regression Models

In addition to the METAVIR F score, multiple linear regression consistently identified platelet count as a

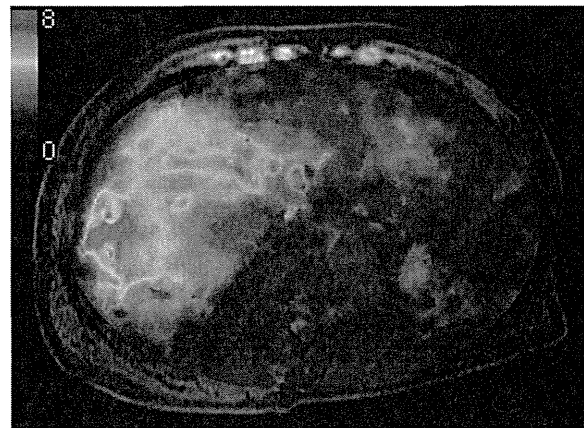


Figure 4. MRE image of a 72-year-old man with chronic hepatitis type C (A3F3) obtained in the transverse plane. For this figure, the portions of the elastogram corresponding to the liver have been superimposed on a conventional MR image. The mean stiffness value is 4.9 kPa.

Table 3
Three Multiple Linear Regression Models to Identify Independent Significant Factors That Explain Liver Stiffness*

Variable	Model 1		Model 2		Model 3	
	B	P value	B	P value	B	P value
Age [year]	-0.00655	0.3360	-0.00325	0.6438	-0.00369	0.5568
Male gender	-0.07628	0.3746	-0.05748	0.5055	0.02667	0.7371
BMI [kg/m ²]	-0.00457	0.8209	-0.00163	0.9351	0.00396	0.8316
PT-INR	0.42808	0.6771	0.05096	0.9601	-0.02947	0.9753
Platelet	-0.00462	0.0024 [†]	-0.00396	0.0100 [†]	-0.00483	0.0006 [†]
METAVIR F						
≥F2 vs ≤F1	-0.20108	0.0824	-0.23025	0.0455 [†]	-0.13834	0.1952
≥F3 vs ≤F2	0.44178	<0.001 [†]	0.36907	0.0003 [†]	0.39862	<0.001 [†]
F4 vs ≤F3	0.62623	<0.001 [†]	0.72282	<0.001 [†]	0.60408	<0.001 [†]
ALT/ULN						
≥G2 vs G1			0.00760	0.9251		
≥G3 vs ≤G2			-0.16613	0.2067		
G4 vs ≤G3			0.39469	0.0164 [†]		
METAVIR A						
≥A2					0.18352	0.0157 [†]
A3					0.28185	0.0023 [†]
R ²	0.6683		0.6846		0.7248	
Adjusted R ²	0.6472		0.6564		0.7026	

*Variable references: female gender, METAVIR F1, ALT/ULN <1, METAVIR A1.

[†]P < 0.05.

BMI = body mass index; PT-INR = international normalized ratio of prothrombin time; ALT = alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal; R² = coefficient of determination; B = partial regression coefficient.

significant explanatory factor for liver stiffness. The METAVIR A grade and ALT/ULN (G4) were also identified as significant explanatory factors (models 3 and 2). The adjusted R² value of model 3 (0.7026) was higher than those of models 1 (0.6472) and 2 (0.6564) (Table 3).

Multivariate Logistic Regression Models

The liver stiffness value measured by MRE was an independent indicator of pathologically determined cirrhosis (F4), with the odds ratio (95% confidence interval) of 9.91 (4.38–30.08, P < 0.0001; Table 4). Highly elevated ALT level (G4) showed significant negative association with cirrhosis (odds ratio [95% confidence interval], 0.0066 [0.00017–0.12], P = 0.0003).

Table 4
Multivariate Logistic Regression Models to Identify Independent Significant Factors Which Can Predict Cirrhosis (F4)

	For predicting cirrhosis (F4)	
	Odds ratio (95% CI)	P value
Age [year]	1.03 (0.94–1.13)	0.5243
Male gender	1.54 (0.28–9.78)	0.6300
Platelet	0.011 (0.960–1.01)	0.1878
MRE [kPa]	9.91 (4.38–30.08)	<0.0001
ALT/ULN		
G2/G1	2.05 (0.40–11.47)	0.3890
G3/G2	6.12 (0.57–88.57)	0.1377
G4/G3	0.0066 (0.00017–0.12)	0.0003

BMI = body mass index; PT-INR = international normalized ratio of prothrombin time; ALT = alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal; G1 means ALT/ULN <1; G2, 1 ≤ ALT/ULN <2; G3, 2 ≤ ALT/ULN <3; G4, 3 ≤ ALT/ULN.

DISCUSSION

Imaging-based elastography has been developed recently and is widely used for the staging of liver fibrosis (7,20). Ultrasound elastography and MRE have some similarities when used to measure the liver stiffness, e.g., both techniques use elastic waves to estimate the shear modulus. However, MRE has a few advantages over ultrasound elastography, including a higher validity for staging fibrosis (20,28); larger area for measurement, preventing sampling error or instability of the results; and continuous elastic waves that propagate even through thick subcutaneous fat or ascites.

This study revealed that the activity grade of hepatitis can independently affect liver stiffness measured by MRE. This result is consistent with those of recent studies using transient elastography (23) or acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography (22). It is well known that the stiffness value of the organs is affected not only by fibrosis but also by blood perfusion (29–31). Inflammation in a tissue can increase the local blood supply and intra- or extracellular pressure, which may increase the stiffness value (32). Moreover, swelling of hepatocytes, interstitial edema, and infiltration of inflammatory cells may increase liver stiffness in patients with acute hepatitis (33).

Several examinations have revealed significant correlations between serum ALT level and liver stiffness measured by transient elastography or ARFI elastography (22,23). A relationship between ALT level and liver stiffness was also revealed in our study using MRE. According to a previous report, the cutoff value to distinguish F4 from ≤F3 by MRE was 4.6 kPa (18). In our study, 13 noncirrhotic patients (≤F3) had very

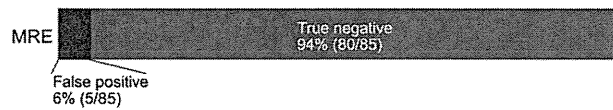
Cases without pathological liver cirrhosis ($\leq F3$)**Highly elevated ALT level (ALT/ULN ≥ 3)****Not highly elevated ALT level (ALT/ULN < 3)**

Figure 5. Liver stiffness can be overestimated in cases with highly elevated ALT level. When serum ALT level is ≥ 3 times higher than upper limit of normal range (ULN), MRE-based cirrhosis diagnosis can provide false positive results in the cases without pathological liver cirrhosis.

high serum ALT levels (ALT/ULT ≥ 3 , G4). When using 4.6 kPa by MRE as a cutoff value for noninvasive diagnosis of cirrhosis, 6 out of 13 patients would be wrongly diagnosed with cirrhosis (4.7–5.3 kPa) (Fig. 5), i.e., the false positive rate would be 46% (6/13), which is obviously higher than that described in the previous reports (0%, 0/24) (13), (10.0%, 3/30) (14), (14.1%, 10/71) (18), (7.8%, 4/51) (19), (4.8%, 2/42) (21), and (7.8%, 6/77) (34). Therefore, the inflammatory effect in the liver should be considered, when using MRE for the diagnosis of cirrhosis in patients with high serum ALT value.

In addition to elastography, several MR imaging methods for staging liver fibrosis have been proposed, such as diffusion-weighted imaging and an uptake index in gadoxetic acid-enhanced hepatocyte-phase imaging (35–38). These methods use parameters such as molecular diffusivity, tissue microperfusion, or hepatocyte function to assess liver fibrosis (39,40). Although these methods correlate well with the fibrosis stages, comparative studies have suggested that they do not have sufficient diagnostic ability when compared with the use of serum markers or MRE (41–43). Moreover, it is unclear whether activity of hepatitis affects the measurement of liver stiffness when the abovementioned methods are used.

This study has several limitations. First, several factors that might influence liver stiffness, including steatosis, edema, iron overload, and portal/arterial flow were not analyzed. Although steatosis might not affect the stiffness measurement, fat deposition can cause inflammation and consequently increase liver stiffness even in the absence of fibrosis (44,45). Second, the fibrosis score and activity grade were diagnosed by only one histopathologic assessment after either liver biopsy or resection. Assessment of liver biopsies can have high inter- and intraobserver variability (4–6), and the reproducibility of the histopathologic fibrosis staging could not be examined. Because fibrosis is supposed to be the largest stiffness-increasing factor, the variation in fibrosis staging may have biased the results. Although MRE has many advantages and higher validity over ultrasound elastography, it also has several limitations. Because the stiffness is calculated by the wavelength of the propagating elastic waves that are visualized on the phase image, the results can be affected by confounders such as car-

diac motion. Recently, a technique to automatically delineate the area in which accurate measurement is possible has been developed (46). We did not use this technique because it was not available at the time that the data were acquired. The retrospective study design can be also a limitation. We only included the patients who had pathological fibrosis staging, which may have selection bias. Prospective study with non-biased recruitment protocol would be expected to confirm the results of our study.

In conclusion, when using MRE to stage liver fibrosis, the activity of hepatitis should be considered a confounder of liver stiffness measurement. In cases of highly elevated ALT levels, MRE can potentially make an overdiagnosis of liver cirrhosis.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Richard Ehman and Scott Kruse from the Mayo Clinic for providing MRE equipment, and Tetsuya Wakayama from GE Healthcare for the technical support.

REFERENCES

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174–181.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797–1801.
- Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569–578.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–2618.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
- Fraquelli M, Rigamonti C. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography: what is hidden behind misleading results. *Hepatology* 2007;46:282; author reply 282–283.
- Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595–604.
- Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240:440–448.
- Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269:1854–1857.
- Glaser KJ, Felmlee JP, Manduca A, Ehman RL. Shear stiffness estimation using intravoxel phase dispersion in magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2003;50:1256–1265.
- Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007;245:458–466.
- Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207–1213.

15. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Magnetic resonance elastography of the liver: preliminary results and estimation of inter-rater reliability. *Jpn J Radiol* 2010;28:623-627.
16. Hines CD, Bley TA, Lindstrom MJ, Reeder SB. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:725-731.
17. Shire NJ, Yin M, Chen J, et al. Test-retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:947-955.
18. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012;11:291-297.
19. Kim BH, Lee JM, Lee YJ, et al. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: experience from a tertiary center in asia. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:1110-1116.
20. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40.
21. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur Radiol* 2014;24:70-78.
22. Chen SH, Li YF, Lai HC, et al. Effects of patient factors on noninvasive liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 2012;12:105.
23. 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;14:360-369.
24. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3142-3146.
25. Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal* 2001;5:237-254.
26. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:122-127.
27. Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, et al. MR elastography of liver tumors: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1534-1540.
28. Bohte AE, de Niet A, Jansen L, et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol* 2014;24:638-648.
29. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:544-555.
30. Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with MR elastography. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:79-87.
31. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa T, et al. MR-based measurements of portal vein flow and liver stiffness for predicting gastroesophageal varices. *Magn Reson Med Sci* 2013;12:77-86.
32. Tapper EB, Cohen EB, Patel K, et al. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:932-937.
33. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med* 2010;2:49-67.
34. Bensamoun SF, Leclerc GE, Debernard L, et al. Cutoff values for alcoholic liver fibrosis using magnetic resonance elastography technique. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:811-817.
35. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:14-27.
36. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging—preliminary observations. *Radiology* 2011;259:142-150.
37. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging—pilot study. *Radiology* 2008;249:891-899.
38. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:589-600.
39. Kanematsu M, Goshima S, Watanabe H, et al. Diffusion/perfusion MR imaging of the liver: practice, challenges, and future. *Magn Reson Med Sci* 2012;11:151-161.
40. Motosugi U, Ichikawa T, Araki T. Rules, roles, and room for discussion in gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance liver imaging: current knowledge and future challenges. *Magn Reson Med Sci* 2013;12:161-175.
41. Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, et al. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011;29:1047-1052.
42. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:553-561.
43. Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2012;56:239-247.
44. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
45. Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, Araki T. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? *Jpn J Radiol* 2011;29:639-643.
46. Dzyubak B, Glaser K, Yin M, et al. Automated liver stiffness measurements with magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:371-379.