

超音波在非侵襲性肝纖維化檢查

戴達英醫師 / 長庚醫院胃腸肝膽科

長庚醫院在平均追蹤 13.6 年的 6621 位 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者中發現半數在 80 歲時 HBsAg 被清除變成不是 HBsAg 帶原者。同時累積死亡率只有 25%。顯然只有少數患者預後較差，其中肝硬化就是最重要的肝癌形成與影響死亡之高危險因素。對於初期之肝硬化，必須做腹腔鏡或肝病理切片等侵襲性檢查。具有一定的風險，而且往往不能做追蹤性檢查。因此非侵襲性肝纖維化檢查對患者與醫師均極為需要與歡迎。

近年來由慢性 C 型肝炎患者發展出許多非侵襲性肝纖維化檢查。較為實際且廣為接受之主要測量方式包括 AST 與血小板比值 (APRI)，測量血液中蛋白質之纖維試驗 (Fibrotest)，肝纖維化掃描器 (FibroScan) 與 acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) 等。

APRI 是計算 $[AST(ULN) \times 100] / \text{platelet count } 10^9/L$ 值。在 C 型肝炎患者比較 APRI 與肝切片檢

查之相關研究由 Wait CT 等發表於 Hepatology 2003。其預測顯著肝纖維化 (Ishak ≥ 3) 或肝硬化 (Ishak ≥ 5) 之能力分別為 0.80 或 0.89。如果 APRI 值 <0.5 表示無纖維化；而 >1.5 則可能就有肝硬化。不過 Wait CT 等在 2006 年發表 APRI 診斷 B 型肝炎患者肝硬化不如 C 型肝炎患者精確。筆者亦有相同之經驗 (APASL2009)。

Fibrotest 是由法國學者 Imbert-Bismut F 等測量 C 型肝炎患者血中 Total bilirubin, GGT, haptoglobin, alpha-2-macroglobulin 與 apolipoprotein A1 值，再加上年齡與性別因素，經由數學回歸計算與肝纖維化相對貢獻，然後加總而得之數值。臨床研究發表於 Lancet 2001 年。Haptoglobin 被選中可能與 TGF-beta1 分泌與肝硬化形成有關及脾腫大引起溶血皆能減少 haptoglobin 量；

Alpha-2-macroglobulin 則為蛋白酵素抑制劑由與纖維產生有關之星狀細胞 (stellate cell) 分泌；而 apolipoprotein A1 會與細胞外間質結合而降低血中含

量。其預測肝纖維化 (Metavir F2,F3,F4) 之能力皆高於 0.9。因此認為足與取代肝切片檢查。此研究引起多於百篇論文追隨，大多肯定其結論。然而 haptoglobin, alpha-2-macroglobulin 與 apolipoprotein A1 並非例行檢查項目。成本不低又不是直接之纖維化指標，加以在 B 型肝炎患者之應用仍有疑慮，因此台灣應用者不多。

肝纖維掃描器 (FibroScan) 是由法國 Echosens 公司所研發。其主要原理是由機器以撞桿撞擊肝外部皮膚，產生一推動波 (push pulse) 使肝臟組織受擠壓而發生微小之型變。此微小之型變能誘發與推動波呈垂直之剪切波 (shear wave)，其速度與肝硬度成正比。再以超音波來測量剪切波速度即可得知肝硬度指數。由 Sandrin L 等在 C 型肝炎患者進行與肝切片檢查之相關研究，結果發表在 Ultrasound Med Biol 2003 年。其診斷肝硬化敏感度高於 0.9。由於操作簡便，立即廣受歡迎與應用。然而在有腹水及肥胖患者推動波不

易進入肝臟，因此有 2.4-9.4% 失敗率。此外亦受不同病因，炎症反應及飲酒影響。以 C 型肝炎患者而言 Fibroscan <5.1 kPa 略等於 METAVIR F0-F1; ≥ 7.1 kPa 略等於 METAVIR $\geq$ F2; $\geq 12\sim 14.5$ kPa 略等於 METAVIR =F4。

由於 Fibroscan 失敗率偏高，因此另一類似之肝纖維掃描器 Acoustic Radiation force impulse imaging (ARFI) 由西門子公司研發。ARFI 與 Fibroscan 主要不同是 ARFI 有一般超音波影像，

可以選擇適當的檢查區域。另外也以低頻超音波取代機械式推動波 (圖一)，因此失敗率大減。至於診斷纖維化能力約略與 Fibroscan 近似。不過亦受不同病因，炎症反應及飲酒影響。每一種病因也須單獨判讀結果。因此仍然須要更多與病理檢查之相關研究。以 C 型肝炎患者而言 ARFI <1.2 m/sec 略等於 METAVIR F0-F1; $\geq 1.75\sim 1.9$ m/sec 略等於 METAVIR =F4。

毫無疑問非侵襲性肝纖維化檢查是有許多醫療

上之需要。不僅是診斷也包括治療追蹤。目前非侵襲性肝纖維化檢查有許多不同方法，也表示尚無最佳方法。以超音波相關之 Fibro scan 及 ARFI 而言，每一種病因可能需要不同診斷標準數值。因此必須有更多的病理與非侵襲性肝纖維化檢查之對照與長期追蹤研究，來進一步確定非侵襲性肝纖維化檢查之應用。希望有一天能取代切片檢查。

