

肝纖維化的超音波評估

林揚笙醫師 / 台北馬偕紀念醫院 胃腸肝膽內科

隨著近年來對慢性肝炎治療的進步，瞭解到長期慢性肝炎對肝臟的傷害，而肝纖維化 (fibrosis) 已被認為是影響慢性肝炎治療療效與預後評估的重要因子之一。過去認為肝纖維化為不可逆，但最新的證據顯示，只要能阻止肝臟繼續發炎，肝纖維化就有機會逆轉，在以前，肝纖維化診斷需依靠肝臟切片，但是因為病人對接受肝切片的抗拒，驅使各種檢查肝纖維化的方法能快速發展。

一般超音波檢查是以 B-mode real-time 超音波 (俗稱黑白影像超音波) 為主，此項檢查可幫助我們了解患者肝臟之整體形態學變化，例如肝臟有無結石、慢性病變，肝硬化、肝囊腫，肝膿瘍及肝結節或腫瘤等。而肝纖維化的評估已漸漸成為消化系醫師臨床診斷或治療工作重要的一部份。以目前常用的 Metavir system 評估肝纖維化程度而言，F2 以上代表顯著的纖維化 (significant fibrosis)，臨床意義為病患病程具一定程度的進行與臨床治療的迫切性。另一方面 F4 以上代表的是後期的纖維化 (advanced fibrosis) 或肝硬化前期 (pre-cirrhosis)。

肝臟硬度 (liver stiffness) 取決於許多因素。纖維化是影響肝臟硬度的重要因素。然而，其他因素也會影響肝臟硬度，包括：

(1) 急性或慢性肝炎 (inflammation)；(2) 血容量 (blood volume)；(3) 肝臟灌注 (liver perfusion)；(4) 脂肪浸潤 (fatty infiltration)；(5) 膽汁淤積 (cholestasis)；(6) 心衰竭/中心靜脈壓 (heart failure/central venous pressure)；(7) 是否禁食^{1,2}。所以在執行檢查時，應排除心肺疾病患者，同時病人應該禁食，目前台灣共識是禁食至少四小時。以前肝纖維化 (fibrosis) 的評估常需要肝切片 (liver biopsy) 加以判讀，然而肝切片有許多缺點：(1) 侵襲性檢查；(2) 罕見但嚴重併發 (0.5%)；(3) 取樣誤差 (sampling error) 與病理醫師判讀上的差異 (intra & inter-observer variation)。為了克服這些問題，血清學與影像學工具已經發展到評估肝纖維化。其中超音波原理 (ultrasound-based elastography) 的評估工具，以肝纖維掃描儀 (TE, Tissue Elastography) 及聲波輻射力脈衝影像 (ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse) 較常用。

肝纖維掃描儀 (TE, Tissue Elastography)

TE 透過探頭發出低頻率 (50 Hz) 低幅音波，偵測皮下 2.5-6.5 公分之傳導速度，轉換出此距離內組織彈性。結果以 kPa 表示，範圍可以從 2.5 至 75 kPa。用於診斷顯著纖維化 (significant

fibrosis, Metavir system, F $\geq$ 2) 或肝硬化 (F4) 臨界值 (cutoff values) 分別為 > 7 kPa 的顯著纖維化 (F2 至 F4) 和 > 11 至 14 kPa 為肝硬化³ (Figure 1)。診斷肝硬化的最佳臨界值似乎是慢性 B 肝較慢性 C 肝低。以亞洲人群為主要的研究，慢性 B 肝診斷為肝硬化的臨界值以 9.0-10 kPa 較為恰當⁴。

TE 主要已應用於慢性 C 肝與少數亞洲慢性 B 肝的評估。總體而言，用於診斷顯著纖維化，它具有 70% 的靈敏度和 84% 特異性⁵。用於診斷肝硬化，靈敏度和特異性估計分別為 87% 和 91%，同時有良好的觀察者一致性 (intra & inter-observer variation)⁶。

肝臟硬度可能與慢性肝炎併發症和預後相關，在 17 項研究慢性肝炎患者統合分析，初次肝臟硬度與肝功能失代償的風險 (相對危險度 [RR] 1.07，95%CI 1.03-1.11)，與發生肝癌 (RR 1.11，95%CI 1.05-1.18) 和死亡 (RR 1.22，95%CI 1.05-1.43)⁷ 有關。

TE 除了非侵襲性之優點外，比傳統肝切片超過 100 倍的測量組織量，可重複操作都是臨床上的特性與優勢，也有不錯的診斷率。但在過度肥胖、腹水、有肝腫瘤及肋間隙過小者不易測量。對於無纖維化 (F0) 與輕微纖

維化 (F1) 的準確性仍有待增進。肝功能異常的情況下，可能會高估肝纖維化程度⁸。目前已有新的 XL 探頭，試圖改善在肥胖患者的準確度。

聲波輻射力脈衝影像 (ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse)

ARFI 為另一測量剪切波 (shear wave) 的工具，與 TE 相比較的優點是，可結合常規超音波與剪切波速度測量肝臟硬度⁹ (圖 2)。此外，使用 ARFI 在有腹水¹⁰ 與肥胖¹¹ 的患者，測量影響也較 TE 小。其測量是通過傳統的灰階超音波引導，同一傳感器 (transducer) 能產生剪切波，並圖像化它們的傳播。在診斷顯著纖維化的靈敏度約 75%，用於診斷肝硬化，大約 90%；特異性分別約為 85% 和 87%^{10,12}。

ARFI 執行技巧與 TE 相似，在右肋間進行測量，建議在傳感器施以最小壓力，在正常呼吸的中期（避免深吸氣後屏氣）短暫屏氣，以提高測量的可重複性。肝臟硬度記錄為一個區域內的平均值 (ROI, region of interest)。結果以 m/s 或轉換為 kPa 表示 (剪切波的傳播速度正比於組織彈性的平方根)。ARFI 已應用於慢性 C 肝，慢性 B 肝¹³，非酒精性脂肪肝¹⁴，以及酒精肝¹⁵ 的纖維化測量。一項 518 例慢性肝病的統合分析，診斷肝纖維化最佳臨界值分別為：(1) $F \geq 2$ ：1.34 米/秒，靈敏度 79%，特異性 85%；(2) $F \geq 3$ ：1.55 米/秒，靈敏度 86%，特異性為 86%； $F4$ 1.80 米/秒，靈敏度 92%，特異性為 86%¹⁰。

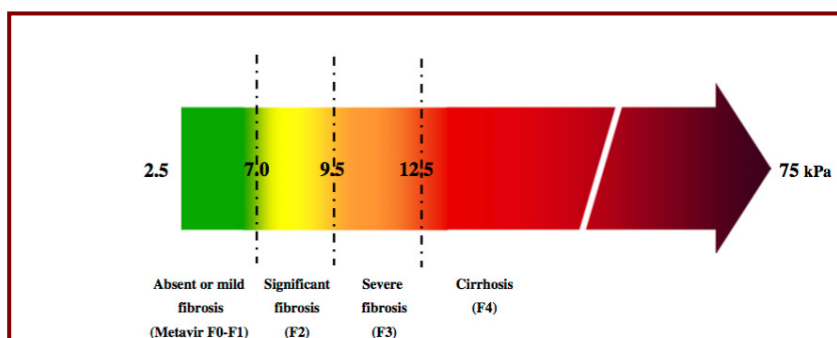


圖 1

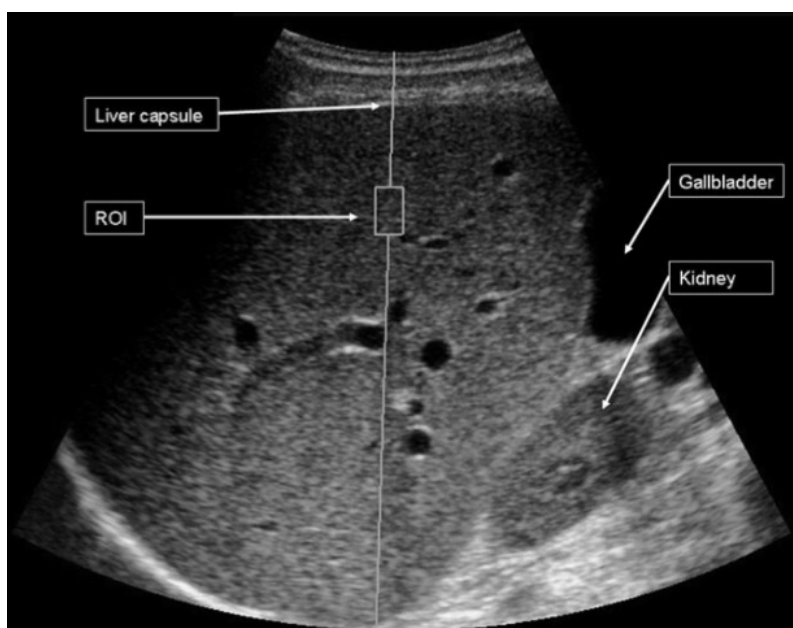


圖 2

一項 1163 例慢性肝病的統合分析，比較 ARFI 與 TE 的準確性。ARFI 有較低的測量失敗率 (2.1 對 6.6%)¹²。ARFI 與 TE 的靈敏度相似，在診斷顯著纖維化，分別為 74% 和 78%；在診斷肝硬化，分別為 87 和 89%。特異性也相似，在診斷顯著纖維化，分別為 83% 和 84%；在診斷肝硬化，分別為 87% 和 87%¹²。

ARFI 的限制與傳統的超音波一樣，高度依賴操作者。同時值範圍狹窄 (0.5 到 4.4 米/秒)，有可能限定最佳臨界值的界定。另一個限制是，壞死性炎症活

性 (necroinflammatory activity)¹⁶ 可能高估肝纖維化。

肝切片為侵襲性檢查，有罕見但嚴重的併發症，僅取樣肝實質的一小部分 (5 萬分之一)，使得它容易有取樣誤差。為了克服這些問題，可替代方法如基於超音波原理的評估肝纖維化工具快速發展。目前臨床證據指出，TE 與 ARFI 不但可以評估肝纖維化，也可以用來預測肝硬化的併發症，不失為定期追蹤、評估慢性 B、C 型肝炎、非酒精性脂肪肝以及酒精肝纖維化程度的替代工具。

參考文獻：

1. Mederacke I, Wurstthorn 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.
2. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013;8:e58742.
3. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47.
4. Kim SU, Han KH, Ahn SH. Transient elastography in chronic hepatitis B: an Asian perspective. *World J Gastroenterol* 2010;16:5173-80.
5. 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.
6. 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.
7. Singh S, Fujii LL, Murad MH, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1573-84 e1-2; quiz e88-9.
8. Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1027-35.
9. 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.
10. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212-9.
11. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:546-58.
12. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138-47.
13. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:240-7.
14. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012;81:e325-31.
15. Zhang D, Li P, Chen M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging* 2015;40:723-9.
16. Yoon KT, Lim SM, Park JY, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci* 2012;57:1682-91.