

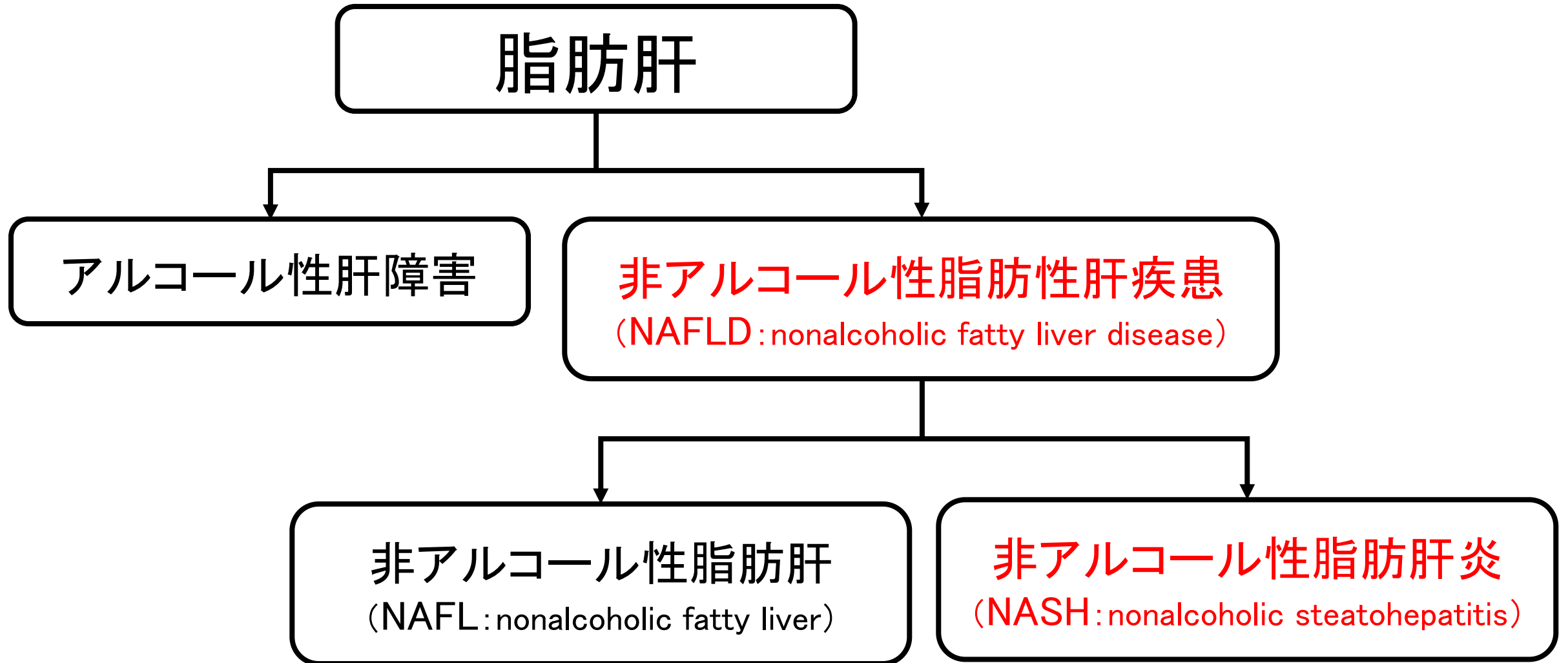
小児非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD) におけるフィブrosキャンの有用性および 遺伝子多型に関する研究

愛知医科大学

小児科

本間 仁

NAFLDとは？



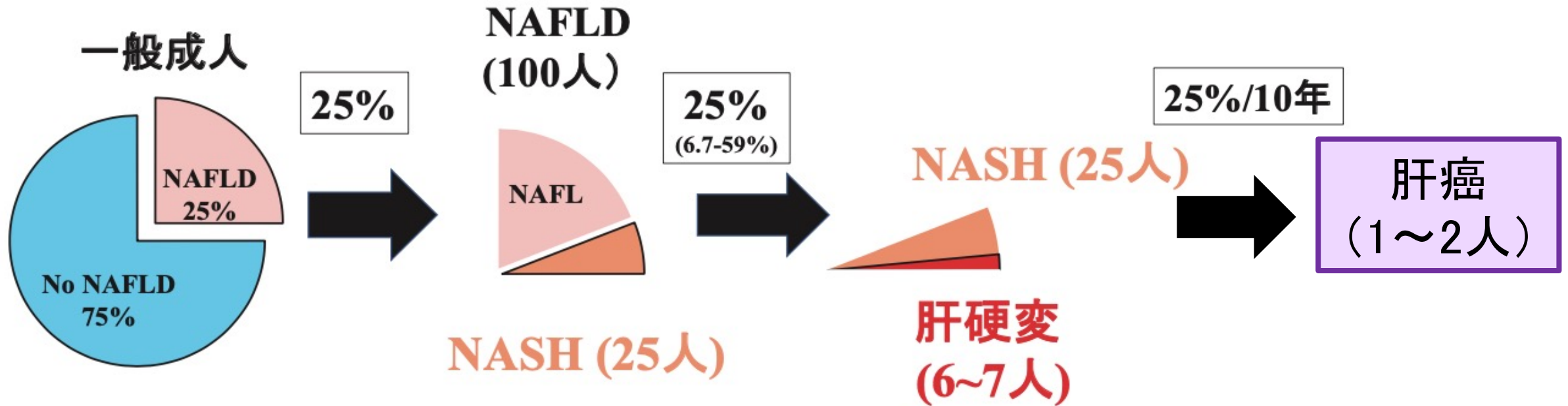
NAFLDの定義

- 組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態である。

<NASHの定義>

肝細胞の5%以上に脂肪蓄積を認め、肝細胞傷害(肝細胞の風船様変性)および炎症を伴うもの。

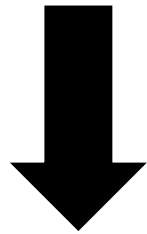
NAFLDの経過(成人)



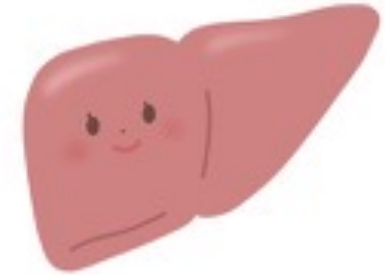
NAFLDの一部はNASHから肝硬変・肝癌へと進展するリスクがある

小児NAFLDの有病率は？

一般小児におけるNAFLDの有病率
4～10%前後



肥満小児におけるNAFLDの有病率
15～55%まで増加

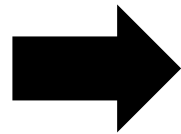


小児NASHの有病率は明らかになっていない

小児NAFLDの予後は？

- 米国では小児の慢性肝疾患の中でNAFLDが最も有病率が高く、**若年成人の肝移植の適応として最も多い疾患である。**
- 小児NAFLDは、糖尿病、腎障害、高血圧、脂質異常、動脈硬化など複数の疾患と関連し、小児期にNAFLDと診断された患者の短命も報告されている。

小児脂肪肝 (NAFLD)



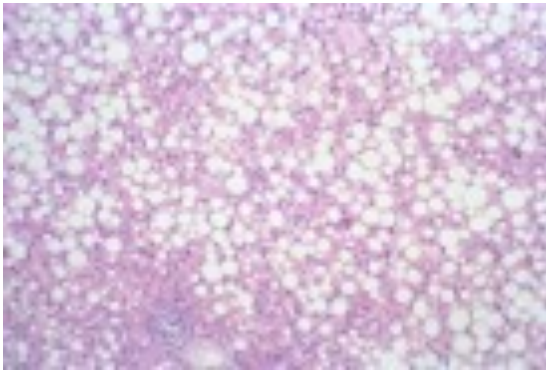
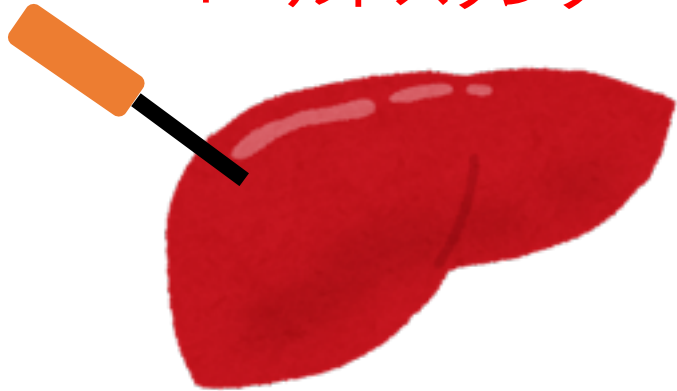
肝硬変・肝癌
糖尿病、腎障害、高血圧
脂質異常、動脈硬化 etc.

小児期からの介入が必要である

NAFLD (NASH) の診断は？

肝生検

ゴールドスタンダード！



腹部超音波検査



腹部CT・MRI

血液検査



診断の精度
侵襲の高さ

小児に肝生検を行うのはなかなか難しい
侵襲が低く、診断精度の高い検査が必要である

フィブロスキャン検査とは？



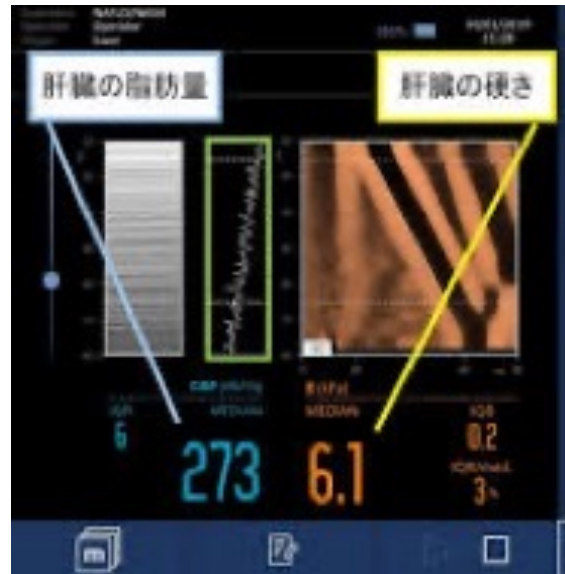
プローベを体の外から押し当てて
ボタンを押して2種類の波を発信

超音波

せん断波

肝臓の脂肪量
(CAP値)

肝臓の硬さ
(LSM値)



- 痛みをともしなわない
- 繰り返し検査ができる
- 経時的な評価が可能

小児にも
有用である

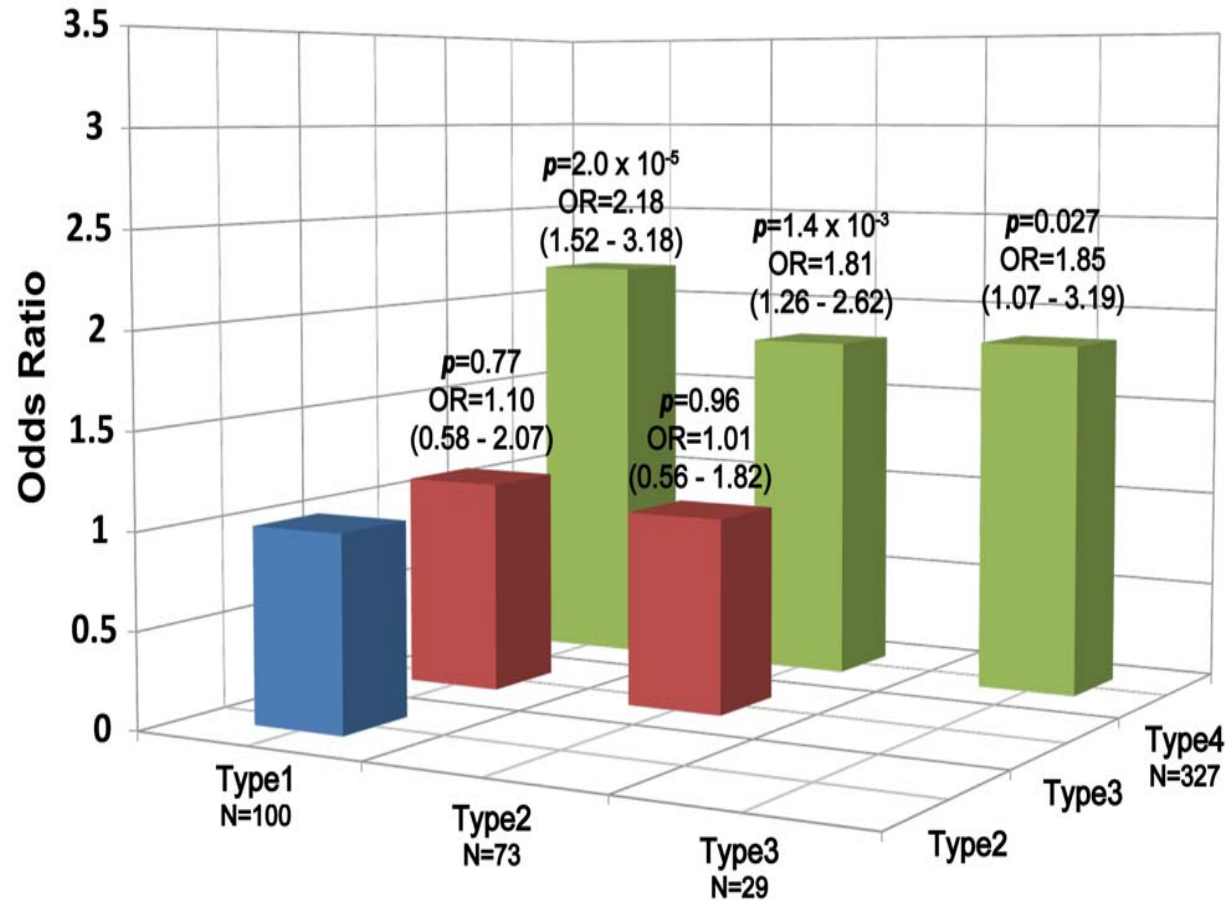
NAFLD (NASH) と遺伝子多型

日本の成人NAFLD患者529名とコントロール932名において
PNPLA3 遺伝子多型のアレル頻度を比較

| | | NAFLD | | NAFLD vs. Control | | Matteoni |
|----------|-------|-------------|------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| dbSNPID | A1/A2 | Control | Total | <i>p</i> -value† | OR (95%CI) | <i>p</i> -value‡ |
| rs738409 | C/G* | 247/468/217 | 88/236/203 | 1.4×10^{-10} | 1.66(1.43–1.94) | 3.6×10^{-6} |
| | | (0.484) | (0.609) | | | |

NAFLD患者はコントロールよりも*PNPLA3* rs738409のGアレル頻度が高い
 病理組織所見 (Matteoni分類) とも強い相関あり

NAFLD (NASH) と遺伝子多型



Matteoni分類 (NAFLDの病理分類)

Type 1: 単純性脂肪肝

Type 2: 脂肪肝 + 炎症細胞浸潤

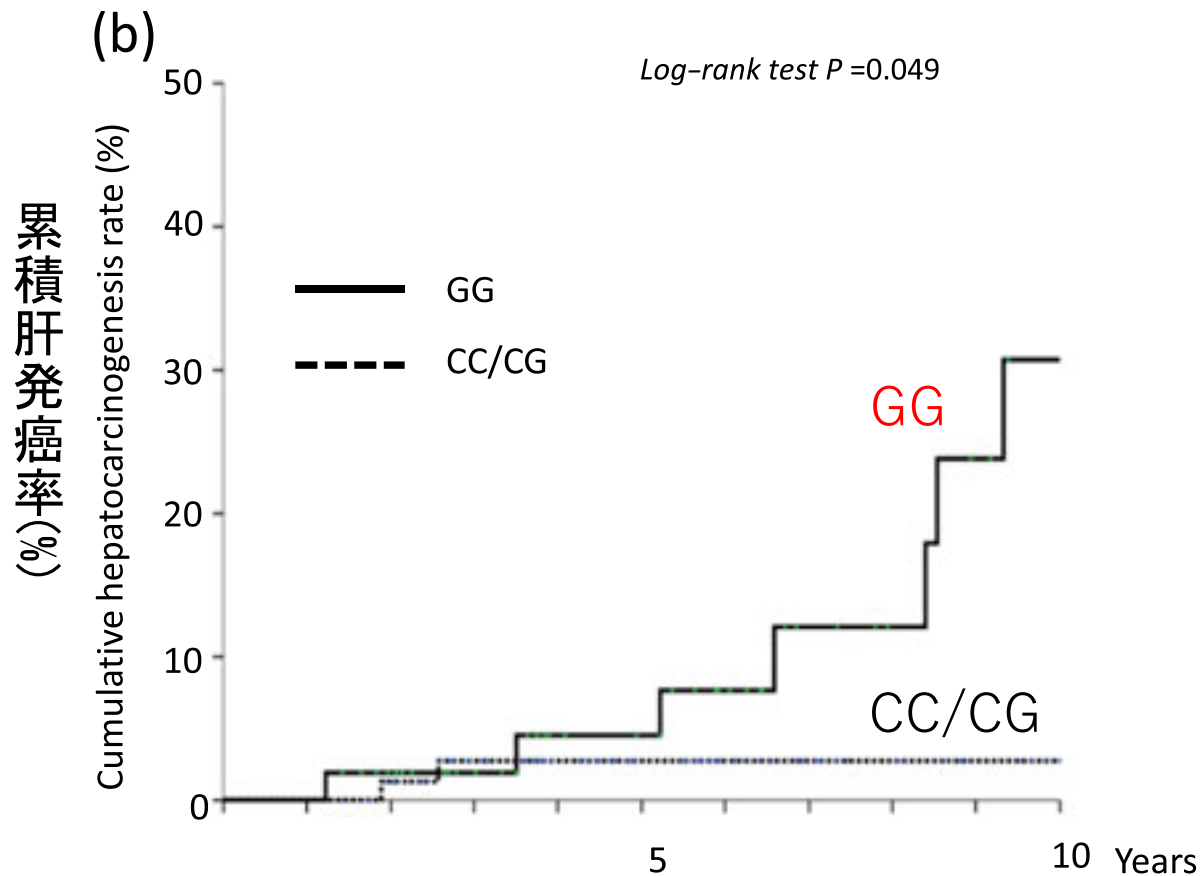
Type 3: 炎症細胞浸潤 + 肝細胞空胞化

Type 4: 肝線維化

***PNPLA3* rs738409のGアレルは
肝線維化 (Type 4) と強い相関あり**

NAFLD (NASH) と遺伝子多型

日本のNAFLD患者238名(14-92歳)における累積肝発癌率



**PNPLA3 GGホモ変異患者では
累積肝発癌率が高い**

**小児NAFLDと遺伝子多型の関連性
に関する報告はまだ少ない**

小児NAFLDにおけるフィブロスキャンの有用性および遺伝子多型に関する研究

【研究の目的】

- 小児NAFLD患者におけるフィブロスキャンの有用性を明らかにすること。
- 小児NAFLDと遺伝子多型との関連性を明らかにすること。

【研究を行う意義】

- フィブロスキャンの有用性が証明できれば、小児NAFLD患者の病態を非侵襲的に評価することが可能となる。
- 遺伝子多型との関連性を明らかにすることによって、小児NAFLDにおける遺伝的素因の関与や将来的な病態進展リスクの評価にもつながる。

小児NAFLDにおけるフィブロスキャンの有用性および遺伝子多型に関する研究

【研究対象者】

6～18歳のNAFLD患者を対象とする。

肝機能異常を認め、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を指摘され、他の肝疾患が除外されたものをNAFLDと定義する。

【研究期間】

2021年4月22日（愛知医科大学倫理委員会承認日）～2026年3月31日まで。

小児NAFLDにおけるフィブロスキャンの有用性および遺伝子多型に関する研究

【研究方法】

- 対象患者に愛知医科大学小児科外来を受診いただく。
- 問診、身体計測、診察、血液検査、腹部超音波検査、フィブロスキャン検査を行う。肝障害が遷延している症例においては、同意が得られれば肝生検も実施する。
- 血液検体(EDTA血 2mL)を用いてNAFLDに関連する遺伝子多型解析(*PNPLA3*, *TM6SF2*)も行う。遺伝子多型解析は共同研究機関である横浜市立大学消化器内科学教室にて行っていただく。
- フィブロスキャン結果および遺伝子多型解析結果とその他の臨床データを比較検討し、関連性の有無を評価する。

小児NAFLDにおけるフィブロスキャンの有用性および遺伝子多型に関する研究

