

小児非アルコール性脂肪性肝疾患(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

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/NASH診療ガイドライン 2020.



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

角田 圭雄. 明日の臨床 2019.

A AICHI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

小児NAFLDの有病率は?

一般小児おけるNAFLDの有病率
 4~10%前後





肥満小児おける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

NAFLD/NASH診療ガイドライン 2020.

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)





小児期からの介入が必要である

Yodoshi T, et al. Pediatrics. 2021.



NAFLD(NASH)の診断は?





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



- 痛みをともなわない
 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名と健常者932名において PNPLA3 遺伝子多型のアレル頻度を比較

Table 2.

			NAFLD	NAFLD vs. Control		Matteoni
dbSNPID	A1/A2	Control	Total	p-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患者は健常者よりも*PNPLA3* rs738409のGアレル頻度が高い病理組織所見(Matteoni分類)とも強い相関がある

Kawaguchi T, et al. PLoS One 2012.



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

Kawaguchi T, et al. PLoS One 2012.



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

Seko Y, et al. Hepatol Res 2017.



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, HSD17B13*)も行う。遺伝子多型解析は共同研究 機関である株式会社特殊免疫研究所で行う。
- 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。

AICHI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

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



