

今月の視点

脂肪性肝疾患のパラダイムシフト ～NAFLDからMAFLDへ～

理事 森 健治

近年、さまざまな疾患の背景に存在するスティグマ（謂れのない差別）が問題となっています。これまで非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease：NAFLD）、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）などと言われてきた脂肪性肝疾患については“alcoholic”や“fatty”が不適切用語とみなされることから、名称変更の取組みがなされ、2023に欧州肝臓学会（EASL）と米国肝臓病学会（AASLD）からラテンアメリカ肝疾患研究協会（ALEH）の協力のもとで、NAFLD、NASHの病名を変更することが発表されました。すなわち新たな病名としてMASLD（metabolic dysfunction associated steatotic liver disease）、MASH（metabolic dysfunction associated steatohepatitis）と名づけられました。本邦では2024に日本肝臓学会、日本消化器病学会の連名で同様の名称変更が発表され、日本語名はMASLD＝「代謝機能障害関連脂肪性肝疾患」となり、現在徐々に医療従事者の間のコンセンサスが得られ始めています。

1. 脂肪性肝疾患の概念・定義

さかのぼると、1836年に英国の病院の発行誌においてfatty liver（脂肪肝）が命名され、その後、欧米を中心に肉眼的・病理学的知見をもとに肝臓に病的な脂肪蓄積を伴う脂肪変性症の報告が相次ぎました。しかし1970年代までは新たな報告は少なく、一般的に脂肪肝は肝硬変には進展しない（特に非飲酒者）との考え方が主流で注目を浴びることはありませんでした。1980年代にな

り、米国からNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の概念が提唱され、1998年のNIHによるコンセンサスシンポジウムで肝硬変の重要な成因として認識され、世界的に注目されるようになりました。

2. アルコール飲酒量と肝疾患

もともとアルコールによる肝障害は広く知られており、飲酒量の設定はこの40年で変遷はありますが、本邦では男性はアルコール換算で60g/日、女性は40g/日以上がアルコール性肝障害の基準でした。非アルコール性はそれぞれ30g/日、20g/日未満とされ、その間の値については指針がありませんでした。必ずしも指針の飲酒量を超えると肝機能障害が発症するわけではありませんが、中間層に関してはあいまいなまま取り上げてこなかった経緯があります。

3. 脂肪性肝疾患（steatotic liver disease,SLD）の新たな分類

前述の如く2023年に“fatty”や“alcoholic”といった言葉がスティグマで差別的であるとして新たな分類・名称が提案され、NAFLDとほぼ同様な対象となる代謝機能異常に関連した脂肪肝は代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）とされ、欧米各国の合意が得られています。同時にNASHは代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）とされました。MASLDは診断基準に心代謝系危険因子、高血圧、脂質異常、糖代謝異常、飲酒量が設定され、MASLDとALD（アルコール性肝疾患）の中間の飲酒群として、MetALDが設定されました

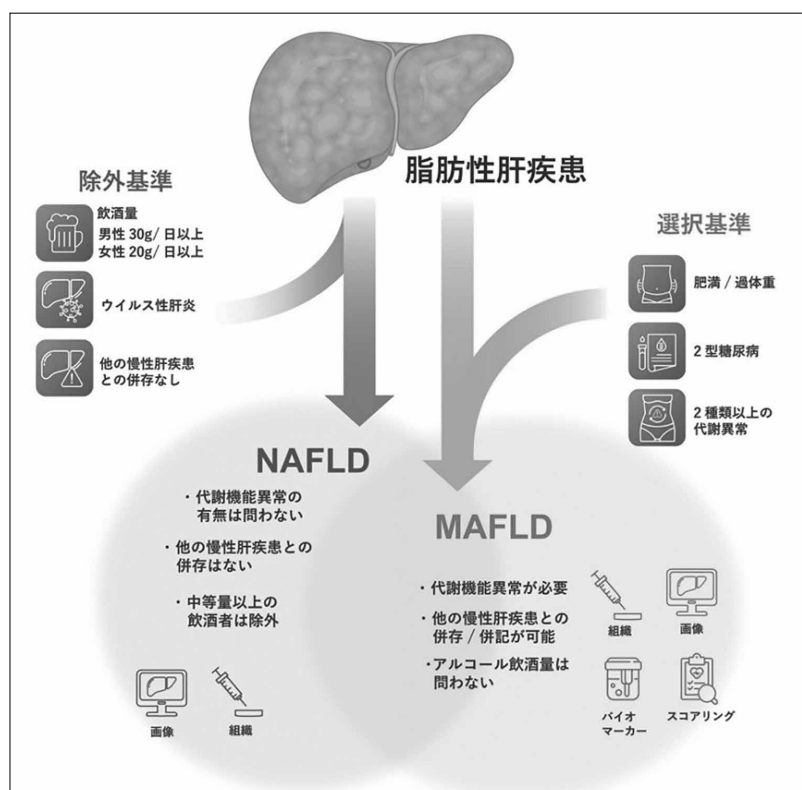


図1 NAFLDとMAFLDの比較（出典：日本肝臓学会誌）

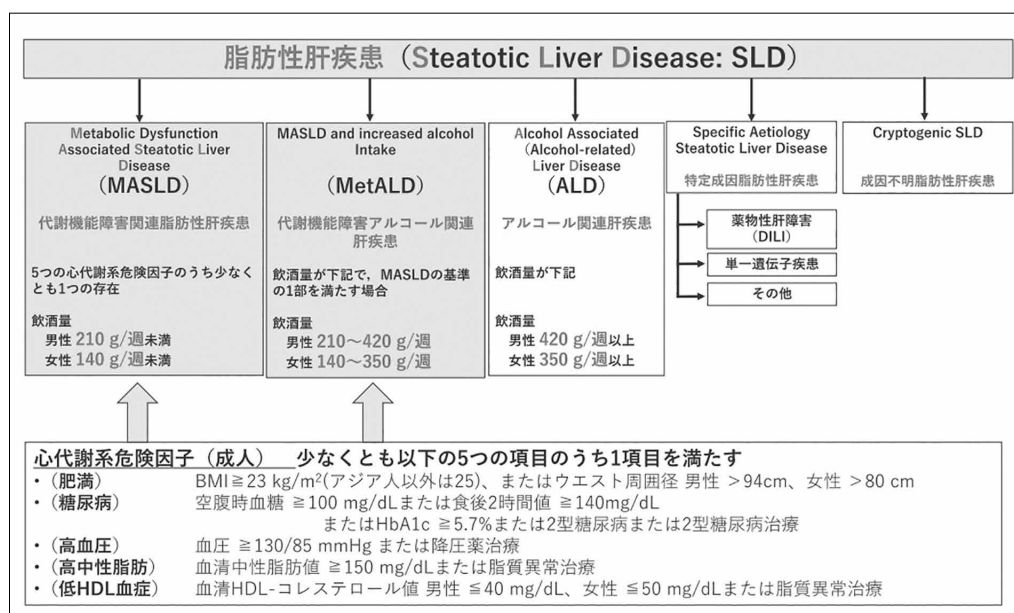


図2 脂肪性肝疾患（SLD）の分類（出典：日本肝臓学会誌）

(図1、2)。なおALDは男性で420g/週、女性で350g/週以上の飲酒群です。ちなみにアルコール20g相当はビール(5%)ロング缶1本(500ml)、日本酒1合(180ml)、焼酎(25度)グラス1/2杯(100ml)、酎ハイ(25度)缶1本(350ml)、ウイスキーグラス1杯(60ml)、ワイングラス2杯(200ml)です。

4. MASLD 診断と評価

MASLD 診療において、特異的な診断マーカーは存在しませんが、NAFLD/NASH 診療ガイドラインでは線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、M2BPGi等）、FIB-4 index (cutoff 1.3)、血小板数(20万以下)等が臨床現場では利用されています。2次スクリーニングとしては

肝生検や肝硬度測定が考慮されています。これらが MASLD/MASH 診断のアルゴリズムにそのまま利用されていくようです。2次検査についてですが、肝生検評価は依然として進行度・病期を判定するゴールドスタンダードではありますが、肝生検に伴う合併症、コスト、反復性の問題があり、臨床現場では肝生検を施行すべきか長年悩まされてきました。近年、肝生検に代わる非侵襲的な診断方法としてエラストグラフィによる肝硬度測定が活用されるようになり、フィブロスキャンはその代表的な超音波エラストグラフィで導入する医療機関も増えてきました。米国糖尿病学会の診療ガイドラインでは、2型糖尿病に脂肪性肝疾患を合併した場合に MASH の存在や肝線維化の有無の評価にフィブロスキャンの活用が推奨されているように、MASLD 診療におけるエラストグラフィの活用は肝臓専門医の視点だけではなく、糖尿病患者の管理や門脈圧亢進症の診断、ひいてはかかりつけ医との連携まで、臨床現場で重要な検査手段として位置付けられようとしています。

5. 病態

MASLD/MASH の病態について、詳細は割愛しますが、一般的にはインスリン抵抗性の惹起、ミトコンドリア異常（肝細胞のアポトーシス）、免疫応答の変化（マクロファージを中心にした免疫細胞のリクルート）、オートファジーの抑制、腸管相関（leaky gut(腸管壁の脆弱化、浸漏)や dysbiosis(腸内細菌叢の乱れ)等）の変化などが指摘されています。

6. 合併症

MASLD/MASH には肝がん、肝外悪性腫瘍、心血管イベントの合併が報告されています。具体的には男性では大腸がんリスクが 2.01 倍、女性では乳がんが 1.92 倍、心血管イベントは 1.64 倍に増加するとの報告があります。特に肝線維化進行例でさらに増加します。肝では MASLD 全体から 8～21 年の経過で 5～8% が、MASH からは 5～10 年の経過で 10～20% が肝硬変に進展し、肝硬変症例からは年率 2% の肝発がんを認めると言われ、飲酒例ではさらに高率になります。

す。リスク因子として生活習慣病は重要ですが、MASLD/MASH 自体が生活習慣病発症の温床となります。2024 のメタ解析では MASLD 患者は非 MASLD と比べて糖尿病は 2.56 倍、メタボリックシンドロームは 2.57 倍、肝がんは 4.37 倍のリスクを有するとの報告がされました。

7. 治療

治療の基本は言わずもがな、減量と食事・運動療法、生活習慣の是正です。アメリカ消化器病学会は MASLD/MASH 管理として摂取カロリーを 500～1,000Kcal/日の減量、体重は 5～10% 減らすことを推奨しています。運動は中等度 150～300 分/週、高強度 75～150 分/週の有酸素運動とレジスタンス運動の両方を推奨しています（人種間差はあると思いますが）。薬物療法は残念ながら現時点で特化した治療薬はありませんが、糖尿病治療薬としてピオグリタゾン、SGLT2、最近では GLP-1 アナログの有用性が報告され第 3 相試験も行われています。加えて選択的 PPAR α モジュレーター（ペマフィブラート）やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）が注目されており、海外では甲状腺ホルモン受容体 β 受容体アゴニスト（Resmetirone）や Pan-PPAR アゴニスト（Lanifibranor）なども使用され始めました。その後、胃縫縮術（スリーブ手術）が保険適応となりました。ただし適応が厳しく定められています。

おわりに

日本の MASLD 人口は 2030 年には約 2,300 万人と推定され、さらに高度線維化症例は 10 万人単位で 1.5～2 倍に増加することが予測されています。加えて前述したように MASLD/MASH 自体が生活習慣病発症の温床となります。国を挙げて合併症を含めた対策を講じていくことが急務です。