―特集〔慢性肝炎のトピックス～奈良宣言2023を踏まえて～(5)〕―

脂肪性肝疾患について

新井　泰央
日本医科大学消化器内科学

索引用語：脂肪性肝疾患（SLD），代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD），代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）

要　旨

脂肪性肝疾患（steatotic liver disease：SLD）は，国際的な疾患概念の再定義がなされ，代謝異常を背景とする代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease：MASLD）を中心とした新たな分類体系が提唱された．MASLDは，進行すると肝硬変や肝細胞癌に至るリスクがあるほか，心血管病や腎障害，悪性腫瘍を含む多臓器合併症とも関連する全身性疾患である．本稿では，SLDの疾患概念，2023年に提唱された奈良宣言に基づくスクリーニングと線維化評価，生活習慣および薬物療法を含む最新の治療戦略を概説する．SLD診療の質的向上に向け，エビデンスに基づく体系的な診断・介入が実臨床において求められる．

はじめに

脂肪性肝疾患（steatotic liver disease：SLD）は，肝臓への脂肪蓄積を特徴とする疾患群であり，近年，その定義と分類体系が国際的に見直された．従来の非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）という名称が病態の本質を十分に反映しておらず，加えて用語上のスティグマが指摘されてきた．こうした背景から，2023年に国際コンセンサスにより，SLDという包括的枠組みが新たに提唱され，病因に基づく5つの病型への再分類が行われた[1,2]．なかでも，代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease：MASLD）は，従来のNAFLDの大部分に該当し，国内では成人の約25%に認められ，その有病率は増加の一途を辿っている．MASLDは肝硬変や肝細胞癌の原因となるだけでなく，心血管病，肝外悪性腫瘍のリスクを増加させる全身性疾患である．また，多くの症例が無症候性に経過するため，進行して発見されることも少なくなく，初期段階での拾い上げと多面的リスク評価がきわめて重要となる．こうした背景から，早期発見とリスク層別化の重要性が改めて認識されるようになり，2023年，日本肝臓学会は「奈良宣言」を発表し，ALT値に着目したスクリーニング戦略を提唱した．

本稿では，こうした背景を踏まえ，再定義されたSLDの病型分類と診断基準について概説するとともに，なかでも頻度の高いMASLDに焦点を当て，2023年に日本肝臓学会が提唱した奈良宣言に基づくスクリーニングおよびリスク層別化の実際を紹介する．さらに，MASLDに対する最新の治療戦略についても，国内外のガイドラインおよび最新のエビデンスに基づいて概観する．

疾患概念と診断基準

SLDは，肝臓に中性脂肪が過剰に蓄積された状態を示す包括的な疾患概念である．従来はアルコール摂取量に基づき，NAFLDとアルコール性肝疾患（alcohol-related liver disease：ALD）に大別されていた．しかし，この分類はSLDの本質的病態である代謝異常を十分に反映しておらず，また“alcoholic”や“fatty”といった用語が患者に対するスティグマとなり得ることが問題視されてきた．こうした背景のもと，2023年には欧州肝臓学会（EASL）および米国肝臓学会（AASLD）を中心とする国際的コンセンサスにより，SLDという包括的枠組みのもとに，病因に基づく以下の5つの病型への再分類が提唱された：(1) MASLD，(2) 代謝異常およびアルコール摂取の両者が関与する病態である代謝機能障害アルコール関連肝疾患（metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease：MetALD），(3) 明確なアルコール起因の肝疾患（ALD），(4) 薬物性や単一遺伝子疾患など特定の原因を有する脂肪性肝疾患（Specific etiology SLD：S-SLD），(5) 病因が明確でない脂肪性肝疾患（Cryptogenic SLD）である[1,2]（**図1**）．

MASLDは，従来NAFLDと呼ばれていた病態に相

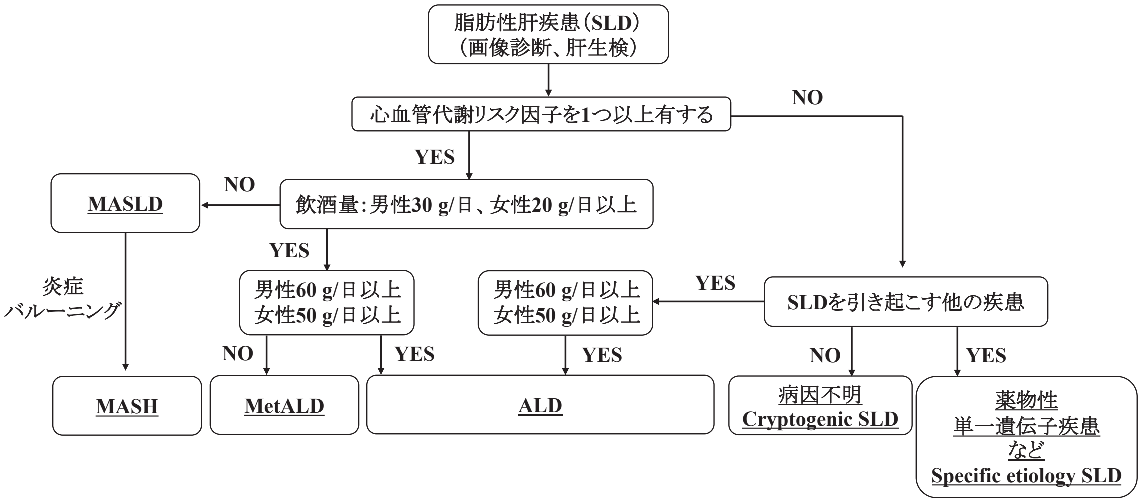

図1　脂肪性肝疾患の系統的分類（文献2より改変引用）

当し，肝脂肪蓄積に加えて，中等量以上の飲酒（男性30 g/日以上，女性20 g/日以上）を除外し，心血管代謝リスク因子のうち少なくとも1項目を有することが診断要件とされている．具体的なリスク因子としては，① BMIが23 kg/m^{2}以上（アジア基準），あるいは腹囲が男性94 cm以上，女性80 cm以上，② 2型糖尿病の診断，または空腹時血糖100 mg/dL以上，食後2時間値140 mg/dL以上，HbA1c 5.7%以上のいずれか，③血圧130/85 mmHg以上，または降圧薬の使用，④中性脂肪150 mg/dL以上，または脂質改善薬の使用，⑤ HDLコレステロールが男性40 mg/dL以下，女性50 mg/dL以下，または脂質改善薬の使用，が挙げられる．疾患概念や診断基準は変更されたものの，MASLDは従来のNAFLDと約99%の症例で一致することが報告されており[3]，用語変更による実臨床への影響は限定的であると考えられている．MASLDの病態は，単純性脂肪肝から，炎症と肝細胞障害を伴う代謝機能障害関連脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis：MASH），さらに線維化・肝硬変に至るまで，連続したスペクトラムとして理解される．MASHは，組織学的にバルーニング（風船様変性）と小葉性炎症を特徴とし，肝硬変や肝発癌への進展リスクが高いため，早期診断と介入が極めて重要である．

MetALDは，MASLDの診断要件を満たしたうえで，中等度の飲酒歴（男性30 g～60 g/日，女性20 g～50 g/日）を有する場合に診断される病型である．MetALDは代謝異常と飲酒という2つの肝障害因子が重複する病態であり，MASLD単独と比較して肝関連死亡率や肝細胞癌の発症リスクが有意に高いことが複数の大規模コホート研究により報告されている[4]．そのため，MetALDを独立した病型として識別することは，予後層別化および適切な介入戦略を構築するうえで不可欠である．

このように，SLDの再分類は，疾患名に病態や病因を明確に反映させ，スティグマの排除とともに個別化医療の推進を支える新たな基盤を提供するものである．MASLDをはじめとする各病型の定義と臨床的意義を正しく理解することは，今後の診療の質と精度を高めるうえで極めて重要である．

実臨床におけるMASLDスクリーニングと線維化リスク評価

MASLDは無症候性のまま進行し，診断時にはすでに肝線維化が進展していることも少なくない．特に，肝線維化は最も強力な予後因子であり，肝関連死のみならず，全死亡や心血管イベントのリスクとも関連することが知られている[5]．そのため，MASLD患者における肝線維化の有無を効率的かつ正確に評価するためのスクリーニングとリスク層別化の体制整備が急務である．

こうした背景のもと，2023年に日本肝臓学会が発表した「奈良宣言」では，一次医療の現場に即したMASLDスクリーニング戦略が提案され，注目を集めている（**図2**）．奈良宣言では，健康診断等でALTが30 IU/Lを超えた場合を拾い上げの契機とし，かかりつけ医による初期評価を促している．さらに，心血管代謝リスクを有する患者に対しては，FIB-4 indexが1.3以上または血小板数が20万/μL未満である場合に肝線維化進展のリスクが高いと判断し，専門医療機関

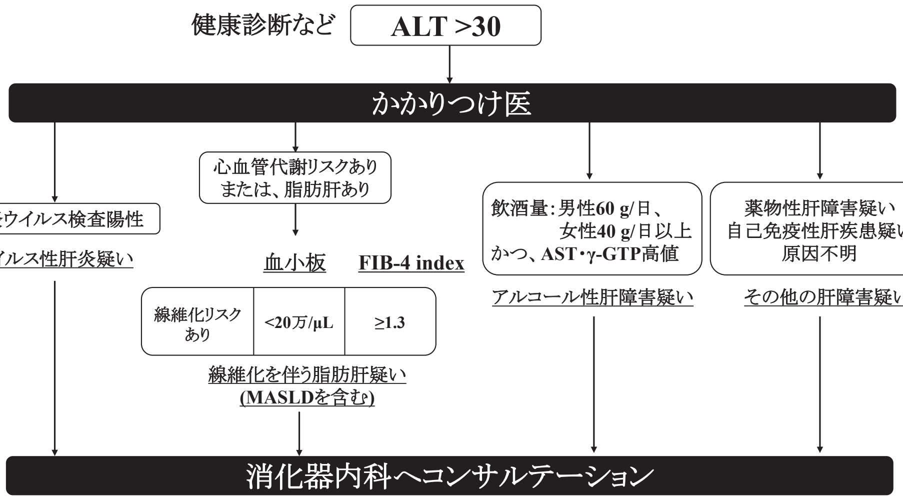

図2　奈良宣言によるスクリーニング戦略（奈良宣言より改変引用）

での二次評価を推奨している．このように，ALT，FIB-4 index，血小板という日常診療で用いられる項目を組み合わせることで，実装可能な診療フローが構築されている点が大きな特徴である．実際，奈良宣言に基づくスクリーニング戦略の妥当性は，複数の研究で検証されている．岐阜大学の健診データを用いた解析では，MASLD を同定するために特異度を 90％以上とした場合，カットオフ値として ALT 29 IU/L が算出され，ALT＞30 IU/L という奈良宣言の基準が合理的であることが裏付けられた[6]．また，川中らによる 1,300 例を超える肝生検で診断された MASLD 患者における解析では，ALT＞30 IU/L に加え，FIB-4 index＞1.3 や血小板数＜20 万/μL を組み合わせることで，組織学的に F2 以上の線維化を有する症例を高精度に識別可能であることが示された[7]．

専門医療機関での二次評価においては，FIB-4 index（低リスク：＜1.3，中リスク：1.3〜2.66，高リスク：≥ 2.67）や NFS（NAFLD fibrosis score）による層別化が推奨される．低リスクと分類された患者については，1〜2 年ごとの血液検査や線維化評価による経過観察が検討される．中・高リスクに分類された患者については，肝生検やエラストグラフィによる更なる評価が考慮（中リスク）・推奨（高リスク）される[8]．

このように，奈良宣言に基づくスクリーニング戦略は，日常診療で得られる情報を用いた実用性の高い手法であり，MASLD に対する早期介入体制の構築に寄与すると期待される．今後は，こうした戦略の有効性をさらに検証しつつ，一次医療と専門医療との連携を踏まえた診療体制のさらなる整備が求められる．

治療戦略

1. MASLD 治療の基本方針

MASLD 治療の根幹は，まず生活習慣の改善によって体重を減少させ，線維化進展を抑えることである．複数の前向き研究やメタ解析から，5％以上の体重減少で肝脂肪が，7％以上で炎症が，10％以上で線維化がそれぞれ有意に改善することが示されている[9]．食事療法としては，カロリー制限を基本として，低糖質・高食物繊維を意識した栄養バランスのよい食事パターンが推奨されている．特に，加工食品，遊離糖類，飽和脂肪酸の摂取制限は肝脂肪蓄積を抑制し，果糖（とくに清涼飲料水など）の制限は発症予防にも寄与することが期待される．運動療法においては，肝脂肪の改善に有効であり，個々の身体活動レベルに応じた実施が望ましい．具体的には，中等度の有酸素運動を週 150 分以上，または高強度の有酸素運動を週 75 分以上行うことで，体重減少の有無にかかわらず肝内脂肪の減少が得られることが報告されている[2]．一方で，重度肥満を有する MASLD 患者では，生活習慣介入のみで十分な改善が得られない例もあり，外科的減量術が選択肢となり得る．減量手術は著明な体重減少に加え，インスリン抵抗性や炎症の改善を介して肝脂肪や線維化の軽減に寄与する可能性がある．ただし，長期的な栄養管理や合併症への配慮が必要であり，多職種連携による慎重な適応判断と長期フォローアップが必須である．

2. 薬物療法

2025 年現在，わが国において MASLD/MASH を適応とした保険承認薬は存在せず，薬物療法は主に併存する 2 型糖尿病，脂質異常症，高血圧などの代謝性疾

患に対する治療の一環として実施されている．その使用は，各疾患に対する適応およびエビデンスに基づいて慎重に判断されるべきである．一方で，チアゾリジン系薬剤，GLP-1受容体作動薬，SGLT2阻害薬といった一部の糖尿病治療薬においては，肝脂肪蓄積や肝酵素異常，さらには組織学的病変の改善に関する有望な報告が蓄積されつつあり，MASLD/MASHに対する治療薬としての応用可能性が注目されている．実際，国内外で進行中の複数の第II・III相試験では，これら薬剤による組織学的改善や線維化抑制効果を評価する試みが行われており，今後の治療体系の確立に大きな影響を与えることが期待される．本邦において使用可能な薬剤について，肝病態への影響に関する現時点のエビデンスを整理し，各薬剤の臨床的位置づけと今後の展望を概説する．

2.1　チアゾリジン系薬剤

複数のランダム化比較試験（RCT）およびメタ解析において，MASHに対するピオグリタゾンの有効性が報告されており，脂肪化，バルーニング，炎症のいずれにも改善効果を示す．さらに一部の試験では線維化の改善も認められている．AASLD，EASL，そして本邦のガイドラインにおいても，2型糖尿病を合併するMASHに対する治療選択肢として位置づけられており，現時点で最も組織学的有効性に関するエビデンスが蓄積されている経口薬の一つである[1,2,8]．一方で，体重増加，浮腫，骨折リスクなどの副作用も報告されており，長期投与の際は個々のリスクを踏まえた慎重な適応判断が求められる．

2.2　GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬は，高い減量効果に加え，心腎保護作用を有し，現在糖尿病治療薬における中核を担う薬剤となっている．近年では，MASHを対象とした介入試験の成果が相次いで報告されている．48週間のリラグルチド投与によりMASHの解消率がプラセボ群に比して有意に高く，線維化の進展も抑制されたことが示された[10]．また，72週間のセマグルチド投与では，用量依存的にMASHの解消率が上昇した[11]．さらに，GLP-1/GIP受容体作動薬であるチルゼパチドは，SYNERGY-NASH試験において，15 mg投与群でMASH解消率62%，50%以上の線維化改善率を示し，両病態における優れた効果が報告された[12]. 特筆すべきは，進行中の第III相試験であるESSENCE試験である．本試験の72週時点における中間解析では，セマグルチド（2.4 mg/週）群においてMASHの解消率が62.9%に達し，プラセボ群（34.3%）と比較して有意に高かった．また，線維化の改善も36.8%で認め，プラセボ群（22.4%）に比して有意差が認められた[13]．本試験は，GLP-1受容体作動薬の組織学的有効性を裏付ける初の大規模第III相RCTとして注目されている．以上の知見から，GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病を合併するMASLD/MASH患者における極めて有望な治療選択肢である．一方で，線維化の可逆性や長期的臨床アウトカムに関する更なる検証が求められる．

2.3　SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬は，軽度の体重減少にもかかわらず，MASLD/MASHにおいて肝脂肪蓄積，肝酵素，線維化指標の改善効果が複数の前向き研究およびRCTにより報告されている．さらに小規模ではあるが肝線維化の改善を示したRCTも存在する．SGLT2阻害薬は心血管疾患および慢性腎臓病に対する予後改善効果が確立しており，非肥満例や腎障害合併例にも適応しやすい点で臨床的意義は大きい．100例を超える患者を3年間追跡した実臨床研究ではFIB-4 indexの有意な低下が確認されており，長期的な線維化進展抑制の可能性も示唆される[14]．ただし，MASHにおける組織学的改善を裏付ける大規模RCTは現時点で限定的であり，今後のさらなる検証によりその有効性と位置づけの確立が期待される．

終わりに

SLDは，単なる肝病変にとどまらず，代謝異常を背景とする全身性疾患としての認識が国際的に共有されつつある．2023年に提唱された新たな分類体系と，MASLDを中心とした疾患概念の再定義は，こうした認識の転換を象徴するものであり，臨床現場における診療戦略も大きな変革を迎えている．とりわけ，日本肝臓学会が発信した奈良宣言は，ALT，FIB-4 index，血小板数といった汎用的かつ非侵襲的な指標を活用し，一次医療の現場におけるスクリーニングとリスク層別化を推進する点で画期的である．一方で，本邦においてMASLD/MASHに対する治療薬は現時点で未承認であり，診療の多くは生活習慣介入や代謝性疾患の管理に依存している．今後，組織学的改善を示す薬剤の承認が見込まれるなか，適切な対象患者の選定と治療導入のタイミングを見極めるために，より正確なリスク評価と長期的視点に基づく診療体制の整備が不可欠である．SLDの診療においては，早期発見から治療，予後管理に至るまでの一貫した流れを，一次医療と専門医療の緊密な連携のもとで構築することが求められる．

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし．

文　献

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.: AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023; 77: 1797–1835.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024; 81: 492–542.
3. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, et al.: 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. J Hepatol 2024; 80: e76–e77.
4. Li M, Xie W: Are there all-cause mortality differences between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes? J Hepatol 2024; 80: e53–e54.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al.: Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2015; 149: 389–397.
6. Miwa T, Tajirika S, Imamura N, et al.: Usefulness of health checkup-based indices in identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. JGH Open 2024; 8: e13110.
7. Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, et al.: Importance of ALT levels of >30 in patients with MASLD: NaraDeclaration 2023. Kanzo 2024; 65: 186–191.
8. 日本消化器病学会，日本肝臓学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020, 改訂第 2 版．2020：南江堂．
9. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51: 121–129.
10. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016; 387: 679–690.
11. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.: A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1113–1124.
12. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.: Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024; 391: 299–310.
13. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al.: Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med 2025; 392: 2089–2099.
14. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al.: Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. Hepatol Commun 2022; 6: 3073–3082.

（受付：2025 年 6 月 17 日）
（受理：2025 年 6 月 23 日）

日本医科大学医学会雑誌は，本論文に対して，クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/）を採用した．ライセンス採用後も，すべての論文の著作権については，日本医科大学医学会が保持するものとする．ライセンスが付与された論文については，非営利目的で，元の論文のクレジットを表示することを条件に，すべての者が，ダウンロード，二次使用，複製，再印刷，頒布を行うことが出来る．