

臨床のグローバル・スタンダードを変革させる

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)研究のイノベーション

米 田 正 人

横浜市立大学附属病院 国際臨床肝疾患センター
横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学
横浜市立大学先端医科学センター セローム解析センター

要 旨: 今まで非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) と呼ばれていた疾患が, 2023年に差別的な用語を廃し, 代謝機能異常を組み込んだ新しい疾患名として代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) とすることが提唱された。MASLDの疾患概念と診断基準は, 日本肝臓学会を含め世界中の70以上の組織により支持され国際的なコンセンサスとなっている。MASLDの罹患者数は世界的に急激に増加しており, 医療および社会経済の両面から重要な健康問題となっている。今後, この国際的なコンセンサスに基づいて, 脂肪性肝疾患の病態解明や新規診断法, 治療法のさらなる発展が期待されている。

MASLDの病態には, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症などのメタボリックシンドロームの因子をはじめ, アディポサイトカイン, 腸内細菌叢の乱れ, 遺伝子多型など多岐にわたる要因が関与している。MASLDにおいて, 肝線維化の程度を精密に評価することは, 治療効果の判定, 肝関連事象のリスク評価, 予後の解明において臨床的に最も重要な指標である。現在, 侵襲的な肝生検に替わる非侵襲的肝病態進展評価法 (non-invasive liver disease assessment: NILDA) として, さまざまな血液マーカーや, 超音波・MRIを用いたエラストグラフィの開発が進められ, 予後との関連など縦断的評価にも活用されている。本稿ではMASLD疾患概念の変遷, 病態, 新規診断法の開発, および新規治療薬の開発について, 横浜市立大学の20年以上にわたる研究がどのようにMASLDのパラダイムシフトに影響を与えてきたかを概説する。

Key words: 非アルコール性脂肪性肝障害 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD),
代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD),
非侵襲的肝診断方法 (non-invasive live disease assessment: NILDA),
超音波エラストグラフィ (Ultrasound-based elastography)

I. 緒 言

本邦では肝硬変の背景疾患も非ウイルス性肝硬変の占める割合が約3分の2になり, 肝癌初発例の半数以上が非ウイルス性肝癌となるなど, 慢性肝疾患の疾患構造は大きく変化している^{1,2)}。世界的にも, これからの肝臓病診療はウイルス性肝炎から生活習慣病と密接に関連する脂肪性肝疾患 (steatotic liver disease: SLD) に焦点が移り

行くことが想定されている。従来アルコール飲酒に起因しない脂肪性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) と定義されてきた。近年, 病態を正確に評価し, また差別用語 (ステイグマ) を含まない病名とするため, 新たに代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) が提唱され国際的に名称が変更された³⁾。NAFLDとMASLDの疾患概念は98%が

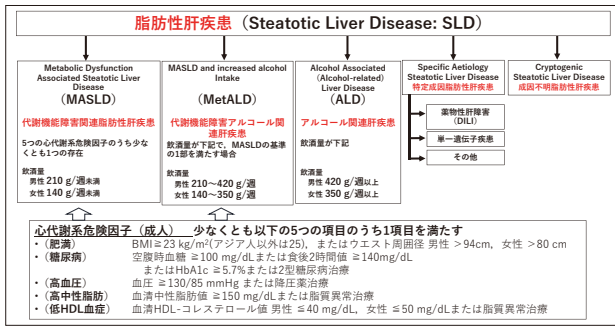


図1 脂肪性肝疾患 (SLD) の分類

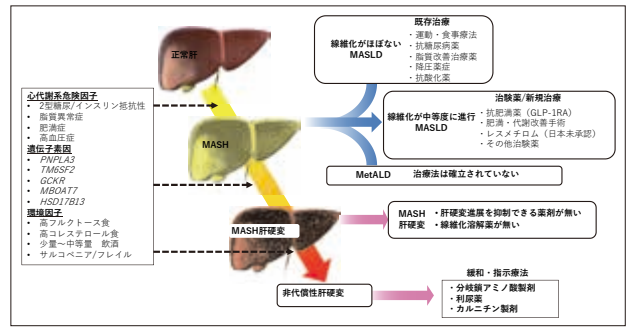


図2 MASLD発症進展に関わる因子と対応する治療法

類似しており、蓄積されていた病態，診断，治療に対するエビデンスは継承される。本稿ではグローバル・スタンダードに影響を与えた横浜市立大学でのNAFLD/MASLDに関する20年にわたる研究を，疾患概念の変遷とともに概説する。

Ⅱ. 脂肪性肝炎の概念の変遷：NAFLDからMASLDへ

医学に初めて脂肪肝の記載が登場するのは1836年イギリスの内科医 Thomas Addison による症例報告であり，その際に「fatty liver」と命名された⁴⁾。1970年代までの報告では，アルコールを摂取していない場合，脂肪肝は肝硬変まで進展しないとの考えが広く受け入れられていた。1980年 Mayo Clinic の Ludwig らが，非飲酒者にも関わらず脂肪肝炎を発症し，肝線維化が進展している20症例を NASH という名称をつけ⁵⁾，1986年に Schaffner らが，病態進展にアルコールが関与しない脂肪肝に対して NAFLD とする概念を提唱した⁶⁾。1998年12月に米国ワシントンで開催された米国国立衛生研究所 (NIH) 主催のコンセンサス・シンポジウムにおいて，NASH は欧米諸国で最も一般的な肝疾患の原因であり，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った。2023年，NAFLD の名称に使用されている「nonalcoholic」が実際の病態を正確に反映していないことや，「alcoholic」という用語がアルコール依存を，「fatty」という用語が肥満体型を揶揄するスティグマ (差別や偏見) に相当するという概念から，ヨーロッパ肝臓学会 (EASL)，アメリカ肝臓学会 (AASLD)，ラテンアメリカ肝臓疾患研究協会 (ALEH) を中心に新しい名称の作成の提言がなされた³⁾。その結果，肝臓に脂質が過剰に蓄積する状態をあらゆる包括的な病名として「fatty liver」から「steatotic liver disease: SLD (脂肪性肝疾患)」へ，また NAFLD も「metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD (代謝機能障害関連脂肪性肝疾患)」へ名称が変更された (図1)³⁾。それに対応して，従来 NASH とされていた組織学的評価のある脂肪肝炎の病態は代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated

steatohepatitis: MASH) と名称が変更されることになった³⁾。これらの新しい命名法と診断基準は，日本肝臓学会を含め世界中の70以上の組織により支持を受けている。日本消化器病学会・日本肝臓学会編集「NAFLD/MASH 診療ガイドライン2020」(委員長：徳重克年，委員：米田正人)⁷⁾により2024年8月に MASLD の日本語名が制定された⁸⁾。今後ガイドラインの改訂とともに国際的なコンセンサスに基づいて脂肪性肝疾患の病態解明，新規診断法や治療法が発展することが期待されている。

Ⅲ. MASLD の発症，病態進展に関与する因子についての検討

MASLD の病態には肥満，糖尿病 (インスリン抵抗性を含む)，脂質異常症などメタボリックシンドロームの因子やアディポサイトカインの産生異常などが背景に発症する multiple parallel hits 仮説が提唱されている (図2)⁸⁾。MASLD の発症には腸内細菌叢の乱れも重要と考えられ，MASLD 患者では腸管側の因子として腸内細菌の質的異常，腸管透過性亢進，または内因性アルコールの増加が起こりやすい環境であると考えられている。肥満モデルマウスを用いた実験から，肥満に伴う高レプチン血症が肝臓内 Kupffer 細胞における STAT3 シグナルを活性化させることによって自然免疫に関する Toll-like receptor 4 (TLR4) の共受容体である CD14 の発現を亢進させ，エンドトキシンに対する肝の過剰な炎症反応を惹起することで MASH 病態が進展することを発見した⁹⁾ (図3)。

MASLD の発症には環境因子以外にも，遺伝素因も関与することが報告されている¹⁰⁾。PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene) の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の rs738409 I148M は国際的に Validation の行われている SNP であり，当院では日本人初の報告¹¹⁾を行うとともに，同 SNP の多型が国内多施設の検討で肝関連事象 (肝細胞癌発症や非代償性肝硬変への進行) に関与すること¹²⁾，他の疾患関連遺伝子 TM6SF2 や HSD17B13 との組み合わせでより肝関連事象を予測できる可能性を見出した¹³⁾。現在，MASH 治療において当施設も参加する PNPLA3 遺伝子オリゴヌクレオ

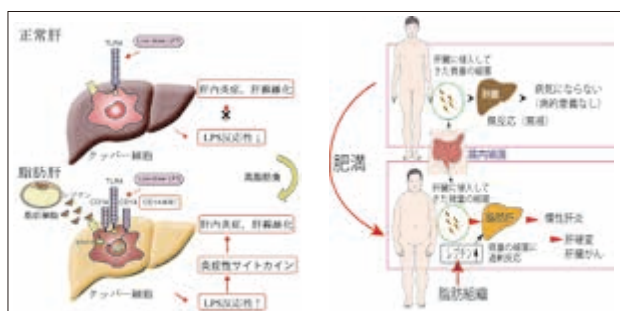


図 3

レプチン-STAT3 経路が CD14 発現増加を介し微量エンドトキシン反応性亢進を生じる。

チド (AZD2693), *HSD17B13* の siRNA (GSK4532990) のグローバル第 2 相臨床試験が進行中である。

IV. MASLD の病理診断の現状と課題, 非侵襲的診断方法の開発へ

経皮的肝生検手法が1923年に報告されて以来, 超音波やMRIを用いて肝硬度を評価するエラストグラフィが登場する2000年代初頭まで, 肝生検による病理診断は肝臓の線維化程度を客観的に評価できる唯一の方法であった。MASHの病理所見として, 大滴性脂肪変性, 好中球を中心とした炎症性細胞浸潤, 肝細胞の風船様変性, Mallory-Denk 体 (図 4 A), 巨大ミトコンドリア, 好酸性壊死, 核の空砲化, 大小の脂肪肉芽腫, pericellular fibrosis (肝細胞周囲の線維化), perisinusoidal fibrosis (類洞に沿った線維化) (図 4 B) が特徴的である。MASLD 診療において肝生検評価は国際的に MASLD の進行度と病期分類を判定するゴールドスタンダードであるが^{7, 14, 15)}, 肝生検にともなう合併症, コスト, 反復性の問題がある。そのため, 臨床現場では肝生検を施行すべき症例の選定, 施行するタイミングも検討が必要とされているのが現状である。近年, 肝生検に代わる非侵襲的肝診断方法 (non-invasive liver disease assessment: NILDA) が活用されている。

V. 血液検査を利用した NILDA による MASLD 診療

MASLD 病態には線維化程度の評価が重要である。血小板数は肝線維化を反映する最も簡便なバイオマーカーであり, C 型肝炎の場合では10万/ μ L以下の場合肝硬変を示唆する所見として臨床で活用されていた。MASLD の場合は19.2万/ μ L以下で Stage 3 (肝線維化進行症例), 15.3万/ μ L以下で肝硬変を疑う所見であることを世界で初めて報告し¹⁶⁾, 国内の診療ガイドラインでも MASLD 線維化進展例を疑う所見として, 「血小板数20万/ μ L未満」が記載された⁷⁾。肝線維化の機序として肝星細胞 (hepatic stellate cell: HSC) の活性化機序, コラーゲンの産生・分

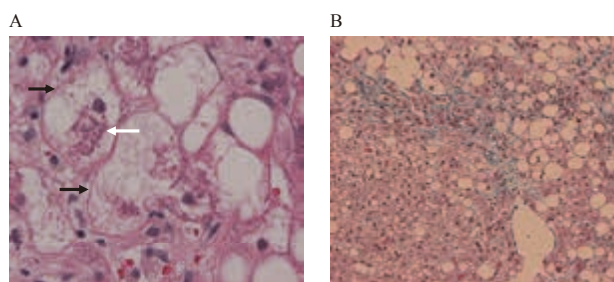


図 4 MASH の病理像

A: 肝細胞風船様変性 (黒矢印), マロリー・デンク体 (白矢印) (HE 染色, 対物レンズ40倍)
B: pericellular fibrosis (肝細胞周囲の線維化), perisinusoidal fibrosis (類洞に沿った線維化) (マッソン・トリクローム染色, 対物レンズ4倍)

解の制御が関与し, 臨床においては複数の肝線維化マーカーが開発, 実用化されている。現在, 日本ではIV型コラーゲン, IV型コラーゲン7S, ヒアルロン酸, プロコラーゲン III ペプチド (P-III-P), Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)¹⁷⁾, オートタキシン¹⁸⁾ などの肝線維化マーカーの測定が保険収載され, MASLD の線維化評価としても活用されている。2024年に当施設の参加する研究をもとに新たにCK-18フラグメント¹⁹⁾, ELFスコア²⁰⁾ が保険収載された。単一の線維化マーカーによる肝線維診断測定は簡便であるが, 肝疾患の病因別によるカットオフ値に違いがあること, 国・地域別で使用できる測定項目が異なるため, 今後エビデンスのさらなる蓄積が望まれている。

VI. 超音波エラストグラフィ(フィブロスキャン[®])の MASLD への世界初の臨床報告からグローバル・スタンダードへ

フィブロスキャン[®]は肝臓の中を伝達する振動波の速度を測定することで肝臓の硬さ(肝硬度)を測定する目的で作成された世界で初となる超音波エラストグラフィである。フィブロスキャン[®]は1次元プローブと超音波トランスデューサが附属しており, 肝臓の中へ放出された50 MHz の剪断波の肝臓内の伝達速度を測定し, 公式 $E = 3qVs^2$ [組織密度, $q = 1g/cm^3$; 剪断波速度, Vs (m/s)] を用いてヤング率 E (kPa) を算出する (図 5)。現在, フィブロスキャン[®]はその測定原理から vibration-controlled transient elastography (VCTE) と表記されている。フィブロスキャン[®]が開発された当時, ウイルス性肝炎診療における線維化診断への期待が主であり, MASLD は研究の対象とされていなかった。その理由として, 当時はC型肝炎に対するインターフェロン治療やB型肝炎に対する核酸アナログ製剤が肝疾患診療の中心であったことに加えて, 肝臓医の多くが超音波エラストグラフィは, その原理や手法から肥満を合併する MASLD 疾患診療には適していないと考えていたと推測されている^{21, 22)}。2007年に筆者らが世界で初めて MASLD 患者の線維化のステージ評価にフィブロスキャン

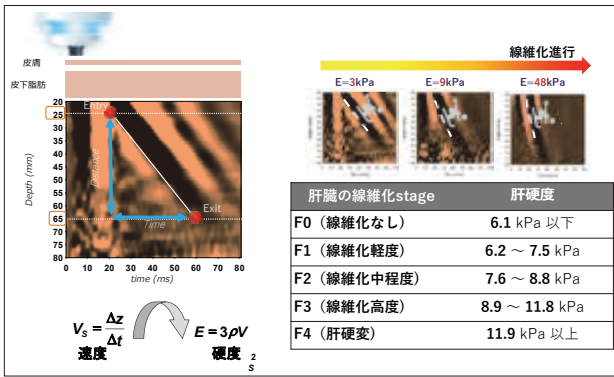


図5 フィブロスキャンの測定原理

肝臓の中へ放出された50 MHzの剪断波の肝臓内の伝達速度を算出する。

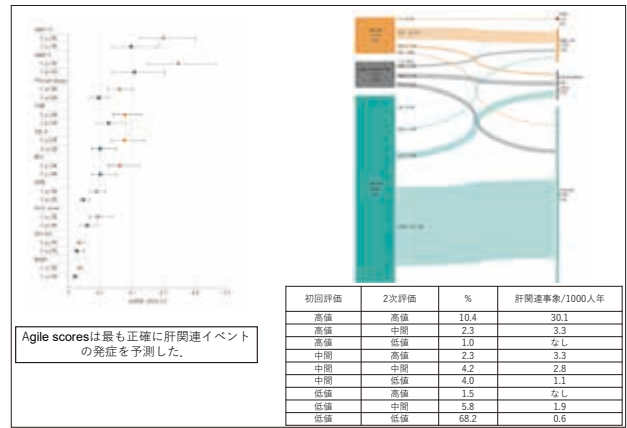


図6 Agileスコアの肝関連事象予測能と、経時的変化別による肝関連事象の発症頻度

が有用であることをGUT誌に報告した²³⁾。フィブロスキャン®は2008年に中国, 2009年カナダ, 2010年ブラジル, 2011年日本(保険承認番号D215-2 肝硬度測定), 2013年には米国で販売承認を得た。2020年の日本のガイドライン⁷⁾, 2023年の米国肝臓学会(AASLD)ガイドライン¹⁴⁾, 2024年ヨーロッパ肝臓学会(EASL)のガイドライン¹⁵⁾においてもMASLD診療においてフィブロスキャン®検査は中心的役割を担っている。国際共同研究によるindividual participant data (IPD)に基づくメタ解析でFIB-4 index(年齢, AST, ALT, 血小板数)とフィブロスキャン®の組み合わせによりMASLD肝線維化進行症例の効率的な絞り込みができること²⁴⁾, MASLDの臨床アウトカムの予測に肝組織と同様にフィブロスキャン®による肝硬度測定が有用であること²⁵⁾を報告した。米国糖尿病学会の診療ガイドラインでも, 2型糖尿病患者に脂肪性肝疾患を合併した場合, MASHや肝線維化の有無を評価するためにフィブロスキャン®の活用が推奨されるなど²⁶⁾。現在, フィブロスキャン®は肝臓専門医の視点だけでなく, 糖尿病患者の管理やかかりつけ医との連携, 門脈圧亢進症の診断など²⁷⁾, さまざまな場面で治療方針を決定する重要な検査手段として位置づけられており, 160個以上の国際的なガイドラインでフィブロスキャン®の活用が推奨されている。

フィブロスキャン®による肝硬度測定と血液検査値(AST・ALT・血小板)や診療情報(糖尿病有無, 性別, 年齢)を組み合わせて, 肝硬度線維化進行例や肝硬変進展症例を予測するAgile3+, Agile4が2021年に開発された²⁸⁾。MASLD患者16,603例が登録された中央値51.7か月で国際多施設大規模コホートにおいて国際共同大規模コホート研究では, 316例(1.9%)に肝関連イベント(肝細胞癌, 肝不全, 肝移植, 肝関連死)が発生したが, 3年後, 5年後の肝関連イベントの発生に, 肝組織診断よりもAgileスコア(Agile3+, Agile4)が最も高い診断能で予測しえたことを報告した。Agile 3+スコアが継続的に低い患者での

肝関連イベント発症頻度は0.6/1000人年であり, Agile 3+スコアが継続的に高い患者では30.1人/1000人年, Agile 3+の基礎値が高いMASLD患者でも, スコアが20%以上低下すると, 肝関連イベントの発症が大幅に低下するなど, エラストグラフィやそれに関連するスコアは肝生検の代替手段としての役割を超える可能性や, 今後の治験の評価項目になる可能性が示唆された(図6)²⁹⁾。

VII. 超音波エラストグラフィ(Point Shear Wave Elastography, 2D-shear wave elastography)のMASLD診療への活用

Point Shear Wave Elastography (pSWE)は, 2008年にVirtual Touch Quantification™ (VTQ)の名前で開発された。pSWEは, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI: 音響放射圧)による音響プッシュパルスを用いて生体内組織に微小な位置変位を加え, 組織が元に戻った際に発生する剪断波の伝搬速度を計測することで組織の硬度を計測する(図7A)。pSWEでは, 組織の硬度は剪断波速度によって示され, $V_s (m/s) = \sqrt{E/2(1+\gamma)\rho}$ で示される(Eはヤング率, γ はポアソン比, ρ は密度)。2010年に筆者らが世界で初めてMASLD患者におけるpSWEの臨床研究を行い, 肝線維化F3以上の診断能はカットオフ値1.77m/s, 感度100%, 特異度91%, F4(肝硬変)の診断能はカットオフ値1.90m/s, 感度100%, 特異度96%であることを報告した³⁰⁾。Two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE)は2010年にSuper-sonic Imagine製のAixplorer®に初めて搭載され, その後各超音波メーカーでも搭載された機能である。2D-SWEは圧縮用パルスの焦点を異なる深度に連続的に照射することで組織を上下に振動させて平面波のShear waveを発生させ, 測定した速度をBモード画像と重ねてカラーコードマップで表示し肝硬度評価する(図7B)。任意の場所に広い関心領域(ROI)を設定できることが特徴であり, 筆者がマイアミ

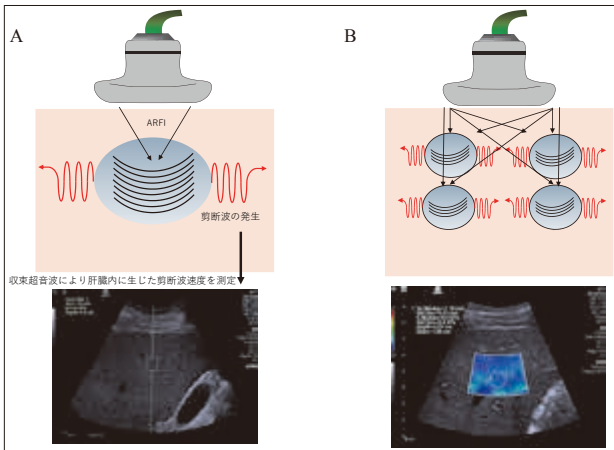


図 7

A: pSWEの測定原理と実際の測定図
B: 2D-SWEの測定原理と実際の測定図

大学留学中に肥満症例に対してフィブロスキャン®XLプローブ（肥満者用プローブ）と2D-SWEの診断能を評価し診断能に差がないことを米国初となる報告を行った³¹⁾。pSWEや2D-SWEはBモードを用いた超音波検査スクリーニングの際に同時に行うことができるなどの利点があり、集束超音波パルスやShear waveは皮下脂肪や腹水を貫通するため、少量の腹水があっても測定が可能である。エビデンスの量が少ないため、現在pSWE、2D-SWEは海外のガイドラインではフィブロスキャンのalternative（代用品）の立ち位置であるが、今後エビデンスの集積が望まれる。

VIII. MASLD 治療のパラダイムシフト

食事・運動療法による体重減少は、MASLDの病態を改善させるが、生活習慣への介入は目標達成率やアドヒアランスの維持が課題である。薬物療法に関しては長い間MASLD特異的な薬物治療はなく、合併する基礎疾患（糖尿病、高血圧症、脂質異常症）に対する治療が基本であり⁷⁾、筆者らは小腸コレステロールトランスポート阻害薬であるエゼチミブを用いた治療法³²⁾、SGLT2阻害薬であるトホグリフロジン³³⁾、トホグリフロジンとインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンの併用³⁴⁾、腸管パリア機能修復効果をもつルビプロストン³⁵⁾のMASLD改善効果を報告した。MASLD発症、病態進展には多くの代謝経路が関与しており、新規治療薬の治療標的となっている。現在、第Ⅲ相試験としてGLP-1受容体作動薬のセマグルチド（ESSECE試験）、Pan-PPAR作動薬のラニフィブラノール（NATIV3試験）、FXR作動薬のオペチコール酸（REGENERATE試験）、SGLT2阻害薬のダバグリフロジン（DEAN試験）、SCD1阻害薬のアラムコール（ARMOR試験）、甲状腺ホルモン受容体β作動薬のレスメチロム（MAESTRO試験）がグローバルで行われて

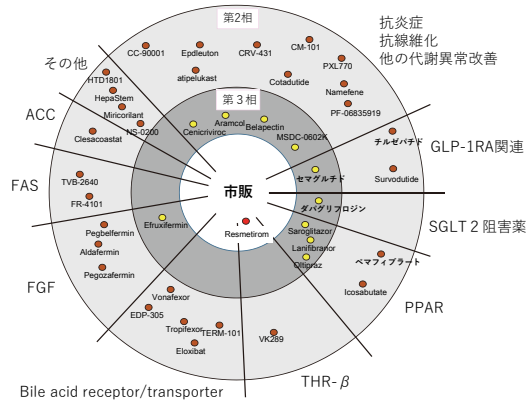


図 8 2024年現在行われている MASLD 新薬開発状況

いる（図 8）。レスメチロムは、治験の主要評価項目である「肝線維化の進展を伴わないMASH消失」において、プラセボ群9.7%の改善効果と比べ80mg群で25.9%、100mg群で29.9%と有意に改善させた。また副次評価項目である「NAFLD activity scoreの悪化を伴わない肝線維化ステージ1以上の改善」もプラセボ群と比べ有意に改善させた。この結果から、2024年3月に米国食品医薬品局（FDA）はレスメチロムをMASH治療薬として初めて迅速承認をした。レスメチロムは日本では治験が行われていないこと、推定薬価が年間47,400ドル（約700万円/年）とされていることや、MASH消失率が約30%程度であることなどから、他の開発中の新薬候補への期待も高まっている。

チルゼパチドは、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）と、グルカゴン様ペプチド（GLP-1）の2つの受容体に作用する持続性GIP/GLP-1受容体作動薬であり、日本では2型糖尿病治療、海外では2型糖尿病や肥満治療に使用されている。筆者らはランダム化二重盲検プラセボ対照第2相試験としてMASH患者に対するチルゼパチドの安全性や有効性を調べるランダム化二重盲検プラセボ対照試験の第2相臨床試験を実施し（SYNERGY-NASH trial）、New England Journal of Medicine誌で報告した³⁶⁾。試験は10カ国130施設で実施され、対象は生検によりMASHが確定し、BMIが27~50kg/m²の18~80歳の患者であった。190人のMASH患者に、チルゼパチド5mg（n=47）、10mg（n=47）、15mg（n=48）、プラセボ群（n=48）に1:1:1:1の比率でランダムに割り付けがされた。主要評価項目である「線維化悪化を伴わないMASHの改善」は、チルゼパチド5mg、10mg、15mg群でそれぞれ43.6%、55.5%、62.4%（プラセボ群は9.8%）となり、すべての容量のチルゼパチドでプラセボ群と比べ、統計的に有意な改善効果を認めた（いずれの群もプラセボ群と比較しP<0.001）（図9A）。副次評価項目の

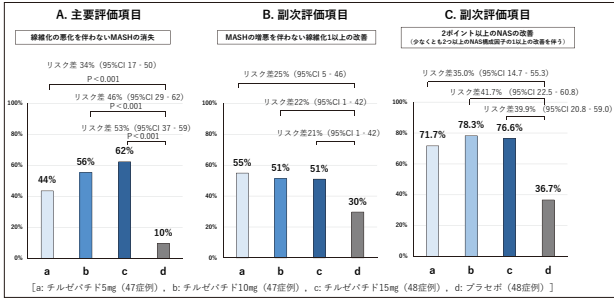


図9 国際共同第2相プラセボ対象無作為化比較試験でのチルゼパチドによるMASLD改善効果

A: 主要評価項目 (線維化の悪化を伴わないMASHの消失)
B: 副次項目 (MASHの増悪を伴わない線維化1以上の改善)

「MASHの増悪を伴わない線維化1ステージ以上の改善」は、チルゼパチド5mg, 10mg, 15mg群でそれぞれ54.9%, 51.3%, 51.0% (プラセボ群は29.7%) であり, すべての容量のチルゼパチドでプラセボ群と比べ, 統計的に有意な改善効果を認めた (いずれの群もプラセボ群と比較し $P < 0.05$) (図9B). 体重減少はチルゼパチド5mg, 10mg, 15mg群でそれぞれ-10.7%, -13.3%, -15.6%であり, いずれの群もプラセボ群の-0.8%と比較しても, 統計的に有意な減量効果が認められた (いずれも $P < 0.001$). チルゼパチド以外の薬剤でも, GLP-1/グルカゴン受容体作動薬のSurvodutide³⁷⁾ など60%に達するMASH消失率が報告されており, 今後の開発が望まれる. 治験薬では遺伝子多型に注目し, *PNPLA3*アンチセンスオリゴヌクレオチドや*HSD17B13*のSiRNAを用いた治験も進行中であり, 遺伝性危険因子に注目した個別改良も検討されている. 今後もMASH治療薬はますます開発競争が激しくなっていることが予想される.

IX. MASLD患者の合併症と予後

2021年にスウェーデンから発表されたマッチドコホート研究は肝生検を施行されたMASLD患者10,568名, 中央値14.2年の観察の結果, 4,338名 (41.0%) のMASLDが死亡し, その死因の1位が他臓器癌1,343例 (31.0%), 2位が心血管イベント1,199例 (27.6%), 3位肝関連イベント599例 (13.8%) であったことが報告され³⁸⁾, 全身疾患としての側面が注目されている. 筆者らが作成委員である「NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 (改訂第2版)」でも脳・心血管疾患を合併 (疑いを含む), 既往ありの症例や肝線維化進展症例などのハイリスク症例においては, 潜在的な脳疾患の評価, 脳・循環器専門医へのコンサルテーションを推奨している⁷⁾. 日本におけるMASLD患者の新規心血管因子関連イベント (cardiovascular disease) を評価するため676万人の医療レセプトデータ分析を行い, 非MASLD140万人, MASLD14.2万人の4年間の新規CVD発症数を検討したところ, MASLD群は2.82件/1000

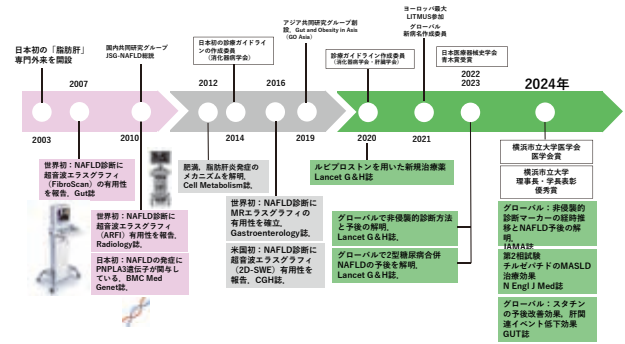


図10 横浜市立大学におけるMASLD研究の年表

人年, 非MASLD群は0.97/1000人年とMASLD群でCVD発症が約3倍になることを報告した³⁹⁾. 肝臓がんの発症において, MASLDの場合, 非肝硬変を対象とすると年発症率は0.1%であるが, NASH由来肝硬変に限定すると年率3%であり, ウイルス性肝硬変と比べ高率とは言えない. しかしながら対象患者が膨大で, 病態が進行し肝硬変や肝臓がんになってから医療機関を受診されることが多く, またNAFLDの場合のサーベイランス法も確立していないことが問題となっている. MASLDの中でも2型糖尿病の合併は予後に重要な影響を及ぼし, 筆者らは国際多施設検討において, 1737人, 中央値2.8年のIPDに基づくメタ解析で, 肝不全発症は3.3倍 (線維化調整で1.9倍), 肝細胞癌は7.7倍 (線維化調整で5.5倍) になることを報告した⁴⁰⁾. また国際的コホート研究 (MASLD7988人, 4.6年間の検討) において, スタチンの使用は全死亡率 ($HR = 0.233, 95\% CI 0.127-0.426$), および肝関連イベント ($HR = 0.380, 95\% CI 0.268-0.539$) を低下させることを報告した⁴¹⁾.

X. 結語

本稿では以前NAFLDと呼ばれていた概念から, 代謝機能異常を組み込んだ基準として採用されたMASLDの概念とともに, 横浜市立大学の20年にわたる研究が, どのように本疾患の診療, 治療薬のパラダイムシフトに影響を与えてきたのかを概説した (図10). MASLDの罹患患者数は世界中で急激な増加をきたしており, 医療および社会経済学の両方の観点から重要な健康問題となっている. 病状評価のみならず, 門脈圧亢進症の合併, 治療評価においても線維化の程度を正確に評価することは臨床的にもっとも重要である. SLDは脂肪性肝疾患のさまざまな病因を包含する包括的な用語として選択され, この新しい命名法と診断基準は, 日本肝臓学会を含め世界中の70以上の組織により支持を受けている. 国際的なコンセンサスに基づいて脂肪性肝疾患の病態解明, 新規診断法や治療法がさらに発展することが期待される.

【謝辞】

この度は2023年度横浜市立大学医学会「医学会賞」を受賞し、大変光栄です。選考委員の皆様、横浜市立大学医学会の皆様、そしてご指導いただきました元横浜市立大学第3内科教授関原久彦先生(故)、横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学主任教授中島淳先生をはじめ、教室員、共同研究者の皆さまに深く感謝申し上げます。本研究はJSPS 科研費21K08012の助成、AMEDの課題番号JP24gm1210012h9905、JP23bm1223007s0101の支援を受けました。

文 献

- 1) 日本肝臓学会, 吉治仁志監修: 肝硬変の成因別実態 2023. 文光堂.
- 2) 竹原徹郎: 肝臓病の update- ウイルス肝炎と脂肪肝炎. 日内会誌, **108**(3): 408–415, 2019.
- 3) Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*, **79**(6): 1542–1556, 2023.
- 4) Addison T: Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep*, **1**: 476–485, 1836.
- 5) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, **55**(7): 434–438, 1980.
- 6) Schaffner F, Thaler H: Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*, **8**: 283–298, 1986.
- 7) 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). 南江堂, 2020.
- 8) 米田正人, 小林 貴, 岩城慶大, 他: 脂肪性肝疾患 (Steatotic liver disease: SLD) のパラダイムシフト: NAFLD から MASLD へ. *肝臓*, **65**(9): 420–432, 2024.
- 9) Tilg H, Moschen AR: Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, **52**(5): 1836–1846, 2010.
- 9) Imajo K, Fujita K, Yoneda M, et al.: Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab*, **16**(1): 44–54, 2012.
- 10) Nagai K, Nagai K, Iwaki M, et al.: Frontiers of Collaboration between Primary Care and Specialists in the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Review. *Life (Basel)*, **13**(11): 2144, 2023.
- 11) Yoneda M, Hotta K, Hyogo H, et al.: Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*, **11**: 172, 2010.
- 12) Seko Y, Yamaguchi K, Shima T, et al.: The greater impact of PNPLA3 polymorphism on liver-related events in Japanese non-alcoholic fatty liver disease patients: A multicentre cohort study. *Liver Int*, **43**(10): 2210–2219, 2023.
- 13) Seko Y, Yamaguchi K, Shima T, et al.: Differential Effects of Genetic Polymorphism on Comorbid Disease in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **22**(7): 1436–1443, 2024.
- 14) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.: AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **77**(5): 1797–1835, 2023.
- 15) European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*, **81**(3): 492–542, 2024.
- 16) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, et al.: Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, **46**(11): 1300–1306, 2011.
- 17) Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, et al.: Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein and type 4 collagen 7S: useful markers for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, **33**(10): 1795–1803, 2018.
- 18) Honda Y, Imajo K, Kobayashi T, et al.: Autotaxin is a valuable biomarker for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, **49**(10): 1136–1146, 2019.
- 19) Tada T, Saibara T, Ono M, et al.: Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **33**(11): 1451–1458, 2021.
- 20) Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y, et al.: Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, **50**(6): 682–692, 2020.

- 21) Yoneda M, Imajo K, Nakajima A: Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*, **113**(10): 1409–1411, 2018.
- 22) 米田正人: 超音波エラストグラフィの非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) への世界初の臨床報告からグローバル・スタンダード化に至る歴史的変遷. 一般社団法人日本医科器械資料保存協会「令和4年度青木賞」受賞論文. *医機学*, **94**(3): 70–79, 2024.
- 23) Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, et al.: Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*, **56**(9): 1330–1331, 2007.
- 24) Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al.: Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, **71**(5): 1006–1019, 2022.
- 25) Mózes FE, Lee JA, Vali Y, et al.: Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, **8**(8): 704–713, 2023.
- 26) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.: Addendum. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, **46**(Suppl 1): S49–S67, 2023.
- 27) Nagai K, Ogawa Y, Kobayashi T, et al.: Gastroesophageal varices evaluation using spleen-dedicated stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography. *JGH Open*, **6**(1): 11–19, 2021.
- 28) Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, et al.: Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol*, **78**(2): 247–259, 2023.
- 29) Lin H, Lee HW, Yip TC, et al.: Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. *JAMA*, **331**(15): 1287–1297, 2024.
- 30) Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al.: Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*, **256**(2): 640–647, 2010.
- 31) Yoneda M, Thomas E, Sclair SN, Grant TT, Schiff ER: Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography With the XL Probe Accurately Detect Fibrosis in Overweight or Obese Patients With Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **13**(8): 1502–1509, 2015.
- 32) Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al.: Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res*, **40**(6): 566–573, 2010.
- 33) Yoneda M, Honda Y, Ogawa Y, et al.: Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): a randomized prospective open-label controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, **9**(1): e001990, 2021.
- 34) Yoneda M, Kobayashi T, Honda Y, et al.: Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial. *Hepatol Commun*, **6**(9): 2273–2285, 2022.
- 35) Kessoku T, Imajo K, Kobayashi T, et al.: Lubiprostone in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, **5**(11): 996–1007, 2020.
- 36) Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.: Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*, **391**(4): 299–310, 2024.
- 37) Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al.: A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med*, **391**(4): 311–319, 2024.
- 38) Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF: Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut*, **71**(9): 1867–1875, 2022.
- 39) Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y, et al.: Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. *J Gastroenterol*, **56**(11): 1022–1032, 2021.
- 40) Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, et al.: Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, **8**(9): 829–836, 2023.
- 41) Zhou XD, Kim SU, Yip TC, et al.: Long-term liver-related outcomes and liver stiffness progression of statin usage in steatotic liver disease. *Gut*, **73**(11): 1883–1892, 2024.

Abstract

INNOVATION IN RESEARCH ON METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) AND ITS IMPACT ON GLOBAL CLINICAL PRACTICE STANDARDS

Masato YONEDA

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University
International Clinical Center for Liver Diseases, Yokohama City University Hospital*

The disease formerly termed nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was redefined in 2023 as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), a change that aims to remove associated stigma and emphasize the role of metabolic dysfunction. The MASLD disease concept and diagnostic criteria have achieved international consensus, and have been endorsed by over 70 organizations worldwide, including the Japan Society of Hepatology. The global prevalence of MASLD is rapidly increasing, making it a significant health issue from both medical and socioeconomic perspectives.

The pathophysiology of MASLD involves various contributing factors, including metabolic syndrome-associated factors such as obesity, diabetes, and dyslipidemia, as well as adipocytokines, gut microbiota dysbiosis, and genetic polymorphisms. Accurate assessment of liver fibrosis in MASLD is essential for assessing treatment efficacy, evaluating risks of liver-related events, and predicting patient prognosis. Non-invasive liver disease assessments (NILDAs), such as serum biomarkers for hepatic fibrosis and elastography using ultrasound or MRI, are emerging as alternatives to invasive liver biopsy. These methods are also used for longitudinal evaluations, including prognosis.

This study provides an overview of the development of the MASLD disease concept, its pathophysiology, recent advances in diagnostic methods and treatments, and discusses the contribution of over 20 years of research at Yokohama City University to this paradigm shift in understanding and managing MASLD.