「いま知っておきたい脂肪肝（MASLD･MASH）」



弘前大学医学部附属病院　消化器血液免疫内科
肝疾患相談センターセンター長
飯野　勢

ＣＯＩ 開示

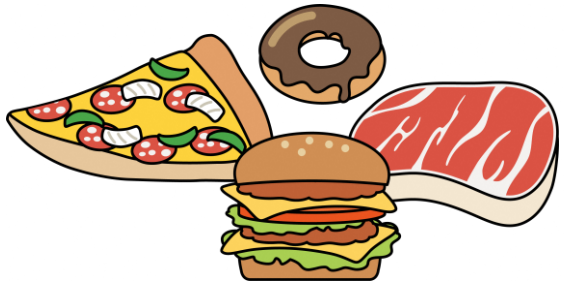
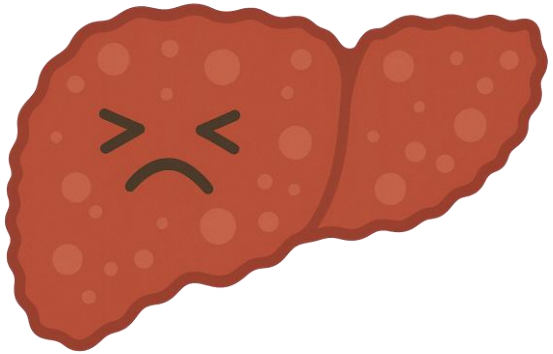
発表者名：飯野　勢

発表に関連し、発表者に開示すべき
COI 関係にある企業等はありません。

出典の記載の無いスライドは演者作成

本日の内容

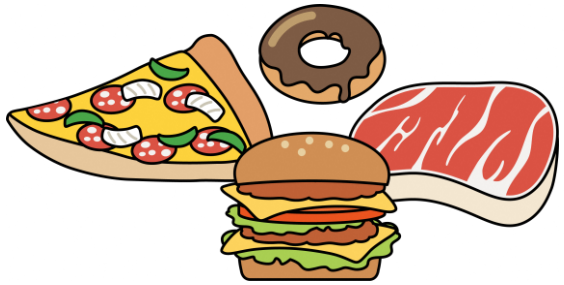
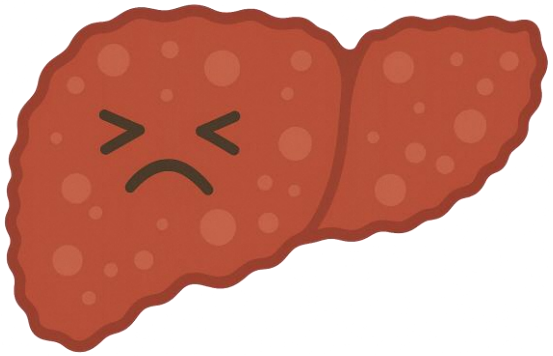
- 脂肪肝について
- 青森県の脂肪肝を含めた肝疾患について
- 脂肪肝の治療




本日の内容

- **脂肪肝について**
  - 青森県の脂肪肝を含めた肝疾患について
  - 脂肪肝の治療




脂肪肝



肝臓に脂肪がたまった状態？

脂肪肝



肝臓に脂肪がたまった状態？

フォアグラ





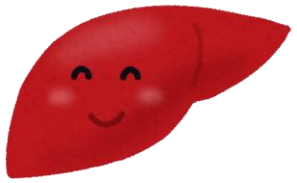
脂肪肝

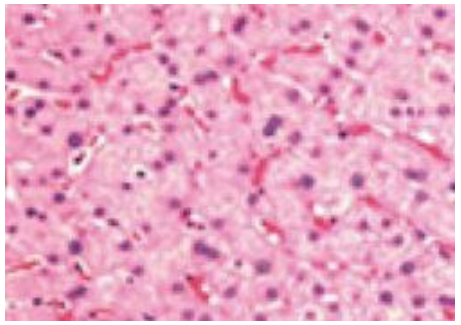


肝臓に脂肪がたまった状態？

脂肪肝の定義：組織学的に**肝細胞に5%以上の脂質が存在**する状態

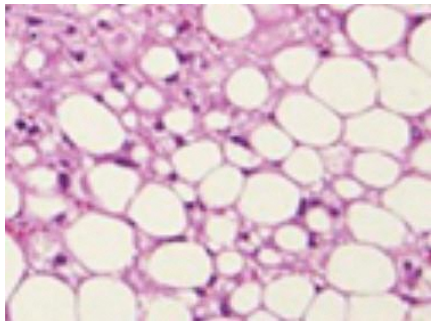
正常





脂肪肝





なぜ脂肪肝が問題なのか？

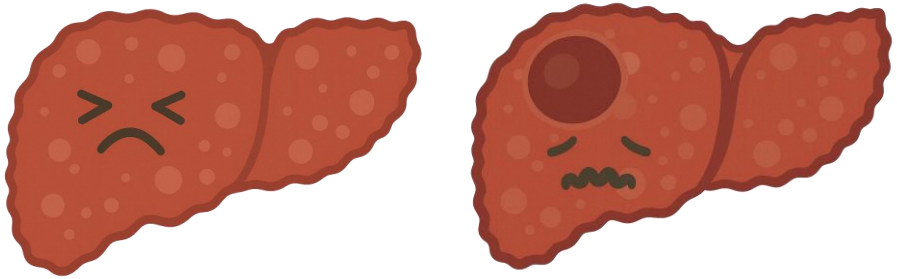
脂肪肝　：肝細胞に中性脂肪が沈着して肝障害をきたす疾患

- 症状もないのに、脂肪肝って何が悪いの？



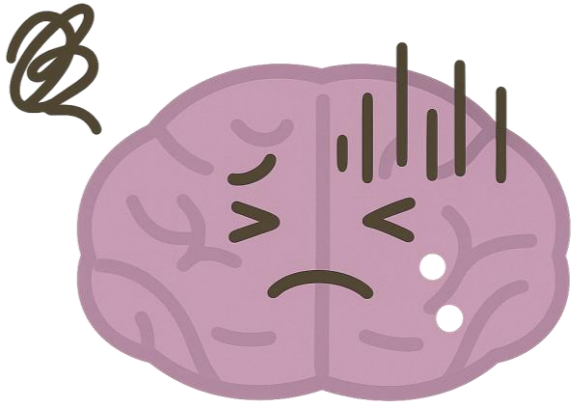
なぜ脂肪肝が問題なのか？

①脂肪肝は進行すると肝臓において、肝硬変や肝癌につながる可能性がある。



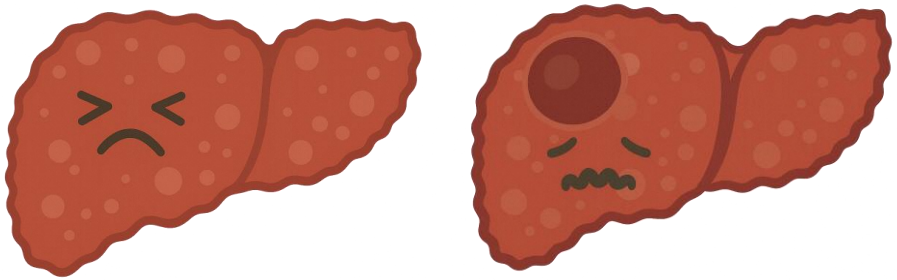
②脂肪肝は、メタボリックシンドロームの肝での表現形であり、心血管イベントや癌のリスクが増加する。





なぜ脂肪肝が問題なのか？

①脂肪肝は進行すると肝臓において、肝硬変や肝癌につながる可能性がある。

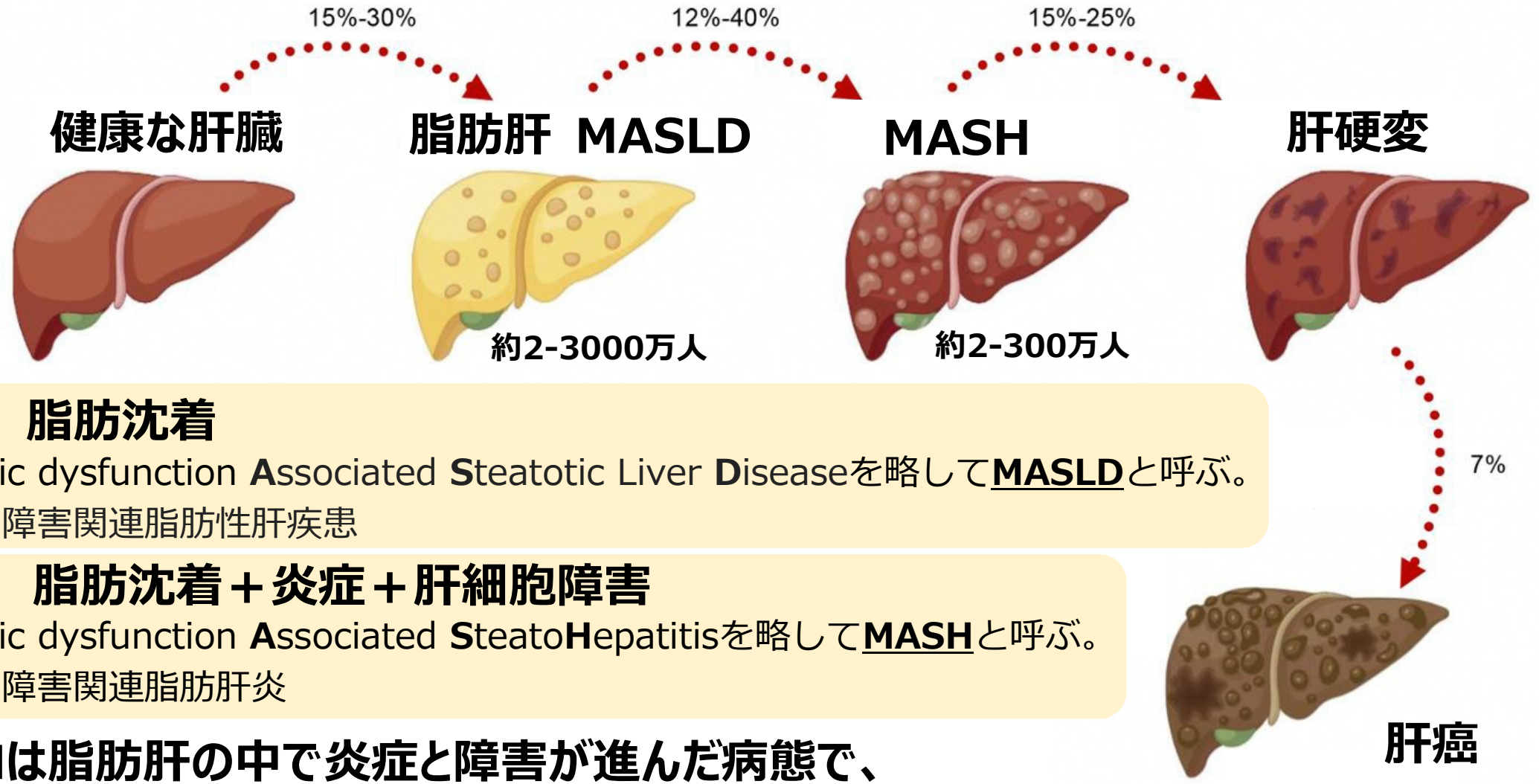


②脂肪肝は、メタボリックシンドロームの肝での表現形であり、心血管イベントや癌のリスクが増加する。





脂肪肝が肝臓に与える影響



MASLD　脂肪沈着

Metabolic dysfunction **A**ssociated **S**teatotic Liver **D**iseaseを略して**MASLD**と呼ぶ。

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患

MASH　　脂肪沈着＋炎症＋肝細胞障害

Metabolic dysfunction **A**ssociated **S**teato**H**epatitisを略して**MASH**と呼ぶ。

代謝機能障害関連脂肪肝炎

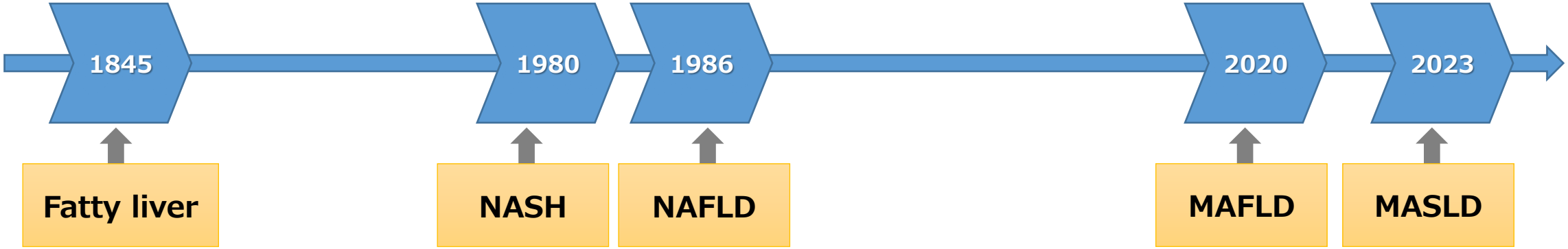
MASHは脂肪肝の中で炎症と障害が進んだ病態で、

進行性で肝硬変や肝がんの原因になる。

Rao G, et al. Frontiers in medicine 2023. 1294267.

MASLD･MASH

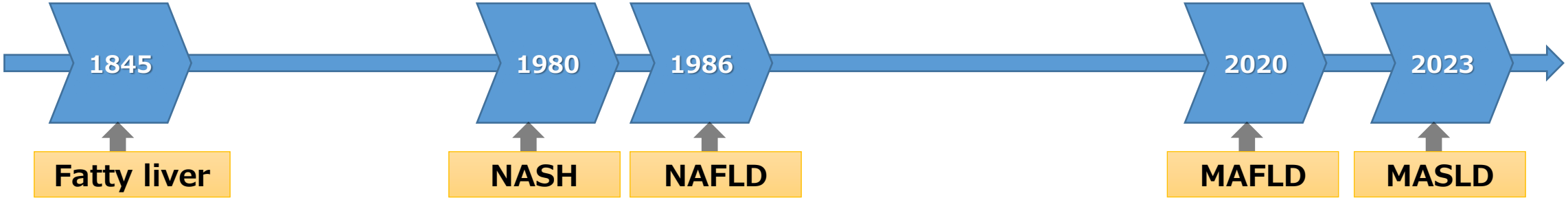
欧州肝臓学会(EASL)は米国肝臓病学会(AASLD)から、NAFLD、NASHなどの脂肪性肝疾患の病名が2023年6月に変更となった。



MASLD : metabolic dysfunction associated steatotic liver disease
代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
MAFLD : metabolic dysfunction-associated fatty liver disease
代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease　非アルコール性脂肪性肝疾患

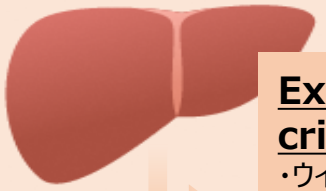
MASH : metabolic dysfunction associated steatohepatitis
代謝機能障害関連脂肪肝炎
NASH : non-alcoholic steatohepatitis　非アルコール性脂肪肝炎

NAFLD・MAFLD・MASLDへの変遷



NAFLD

脂肪肝



Exclusion criteria
- ウイルス性肝疾患
- 飲酒（男性30g/日、女性20 g/日以上）
- 他の肝疾患

NAFLD

MAFLD

脂肪肝



Inclusion criteria
- 肥満
- 糖尿病
- 代謝異常

MAFLD + **HBV/HCV/AIH etc.**

MASLD

MASLD

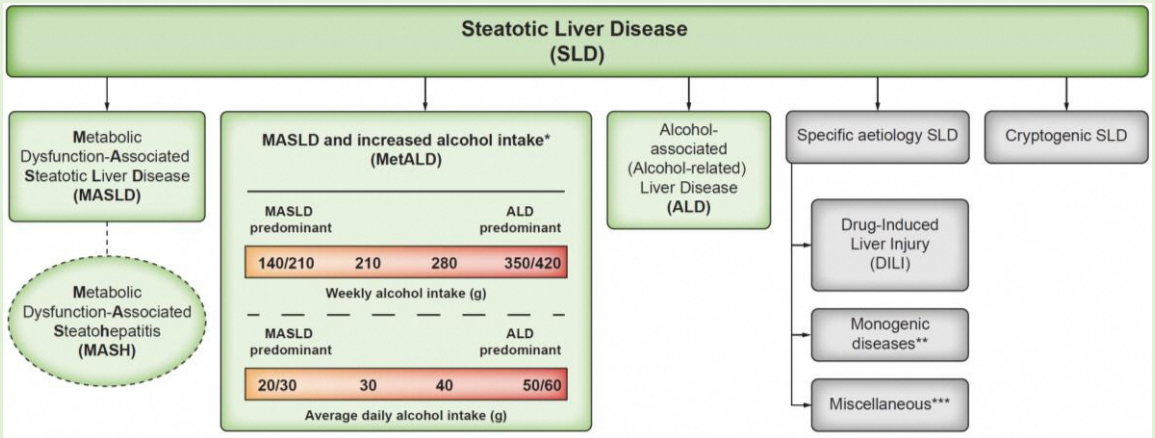
MetALD

Steatotic liver disease (SLD)

ALD

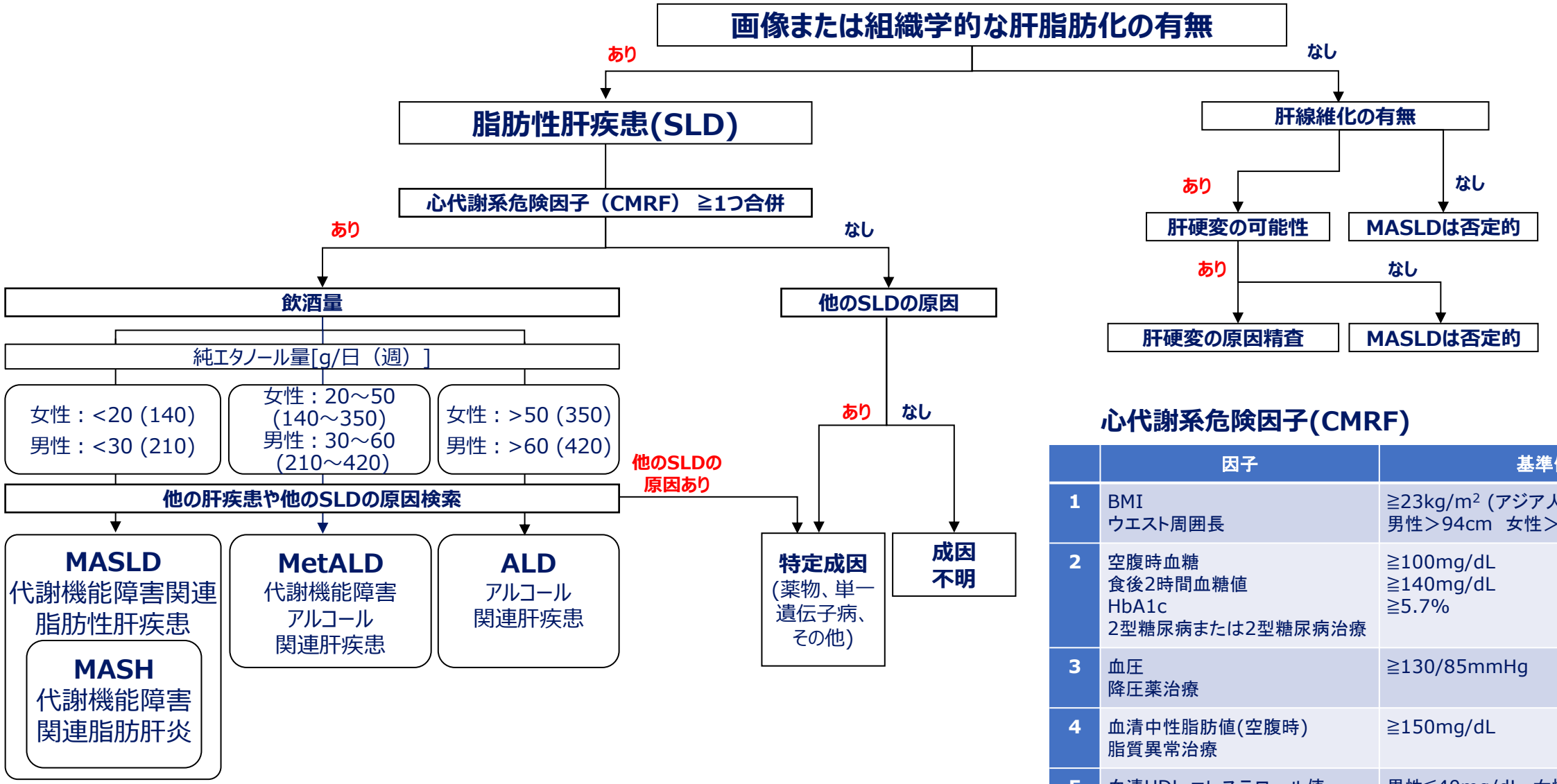
Specific aetiology SLD

Cryptogenic SLD



Rinella ME J Hepatol. 2023;79:1542-1556

MASLDの診断フローチャート

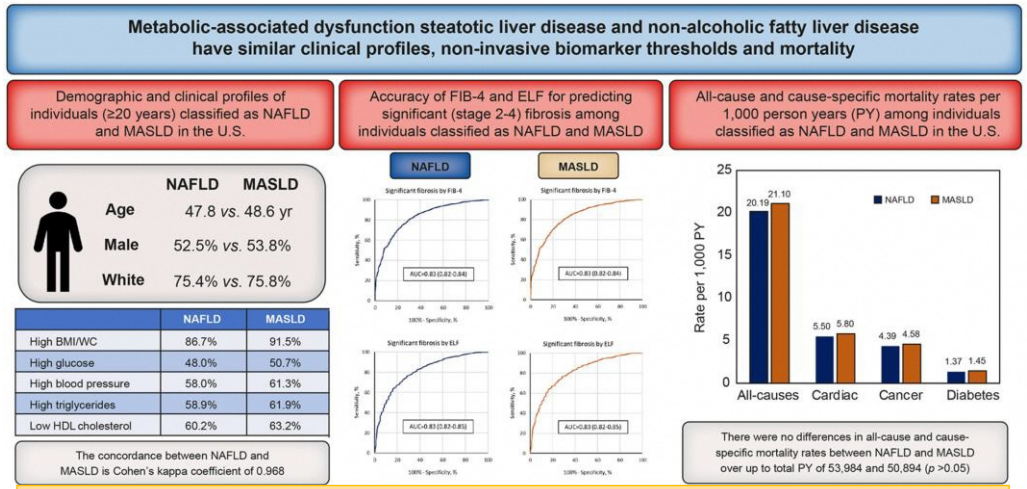


心代謝系危険因子(CMRF)

	因子	基準値
1	BMI ウエスト周囲長	≧23kg/m^2 (アジア人以外は25) 男性＞94cm　女性＞80cm
2	空腹時血糖 食後2時間血糖値 HbA1c 2型糖尿病または2型糖尿病治療	≧100mg/dL ≧140mg/dL ≧5.7%
3	血圧 降圧薬治療	≧130/85mmHg
4	血清中性脂肪値(空腹時) 脂質異常治療	≧150mg/dL
5	血清HDL-コレステロール値 脂質異常治療	男性≦40mg/dL　女性≦50mg/dL

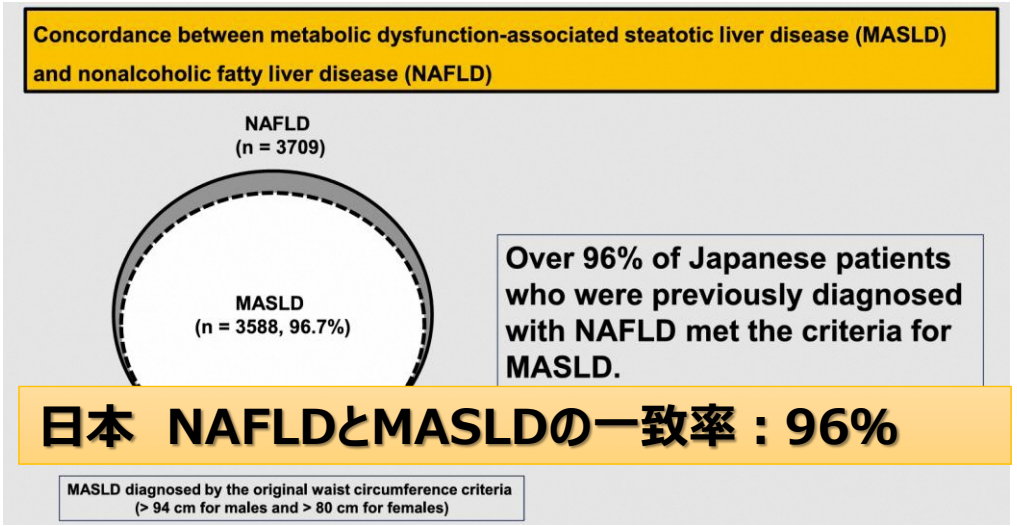
MASLD診療ガイドライン2026

MASLDとNAFLDの比較



海外　NAFLDとMASLDの一致率：99%

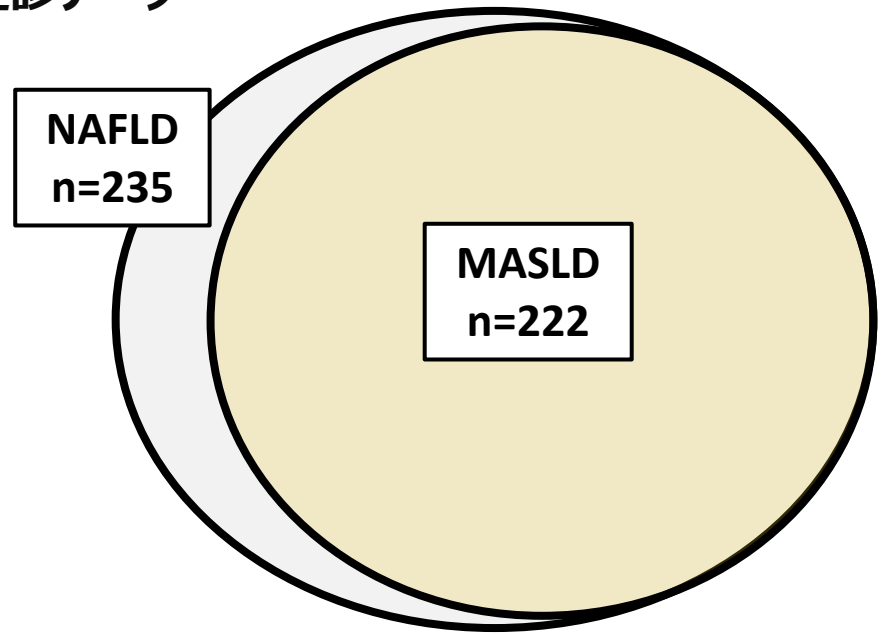
Younossi ZM, et al. J Hepatol 2024;80:694-701



日本　NAFLDとMASLDの一致率：96%

Suzuki K, et al. J Hepatol Res 2024;54:600-605

一般住民健診データ



岩木PJデータ　NAFLDとMASLDの一致率：94%

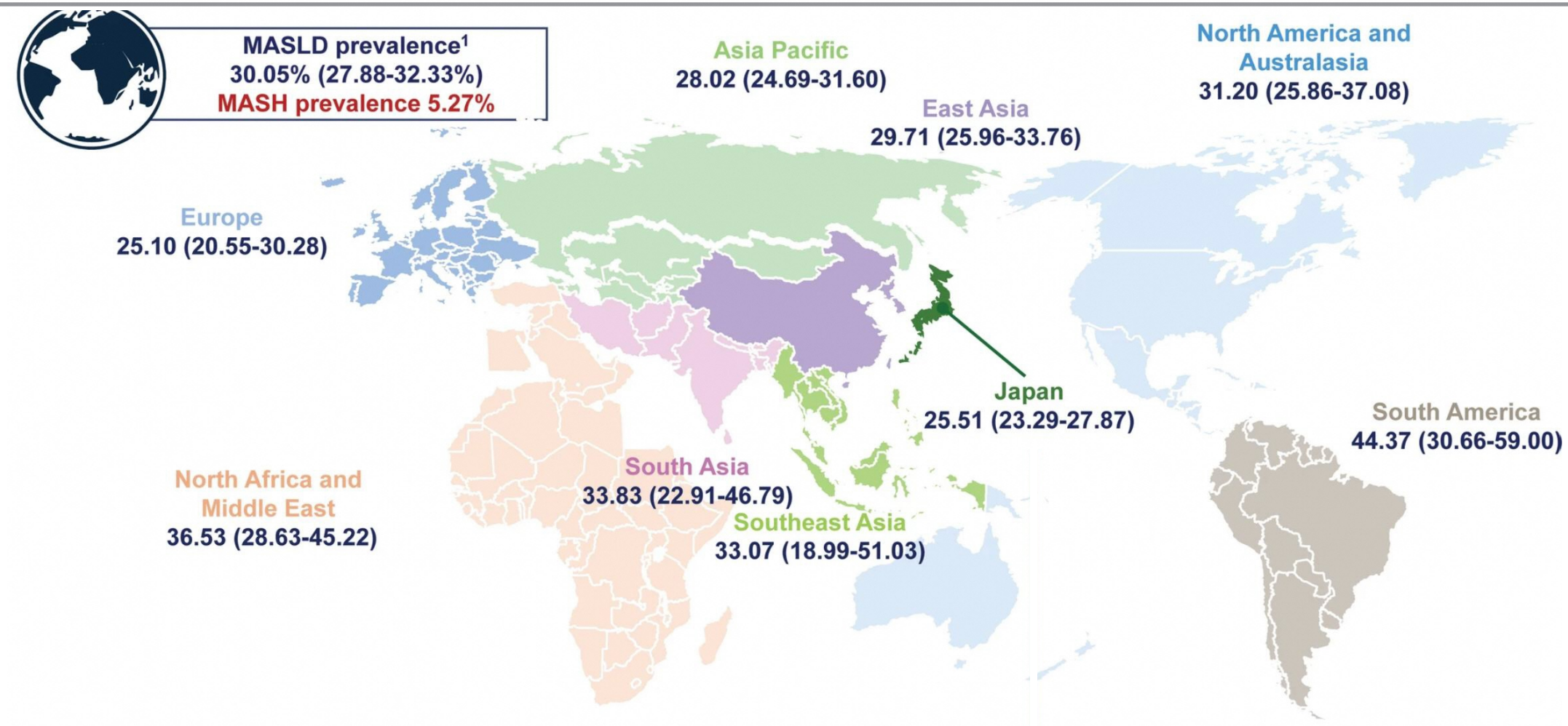
Iino C, et al. APASL2024発表
Tateda T, Iino C, et al. PLOS ONE. 2022

- NAFLDとMASLDはほぼ一致しており、過去のNAFLDデータは流用できると考えられている。
- 一致率は海外で高く、本邦ではやや低めで、健診データではさらに低下する可能性がある。

BQ 1-1 MASLDの有病率は？

回答

- MASLDの有病率は国や地域によって差異があると考えられる．また，男性のほうが女性よりも有病率が高い．

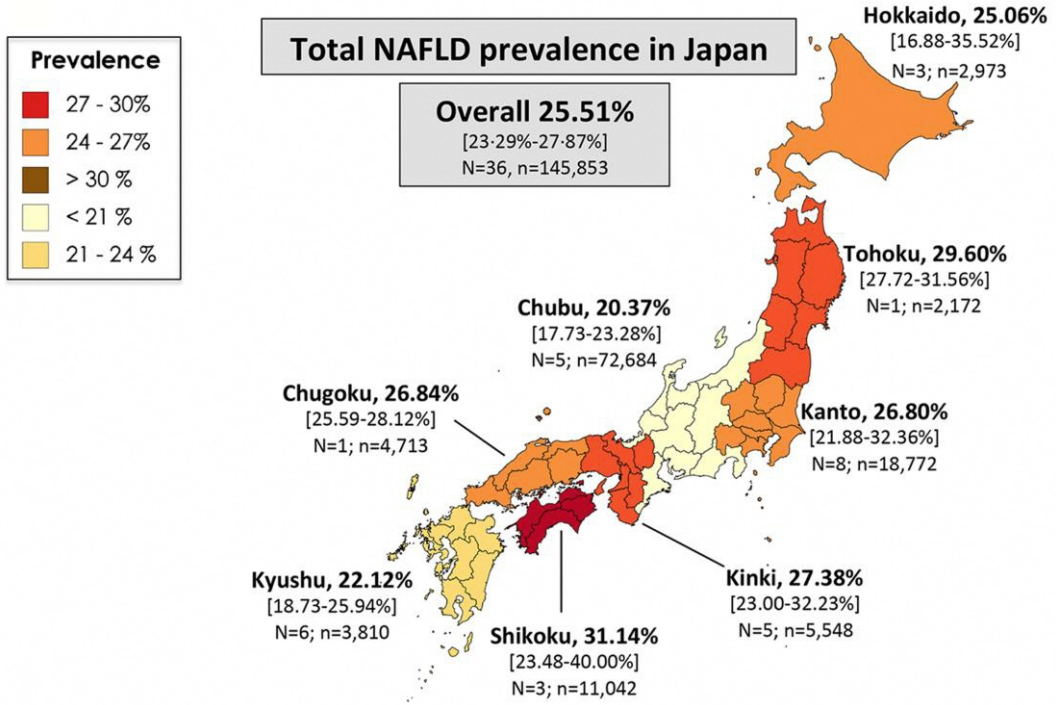


Y Seko et al. J Gastroenterol 61:880–908

MASLD診療ガイドライン2026

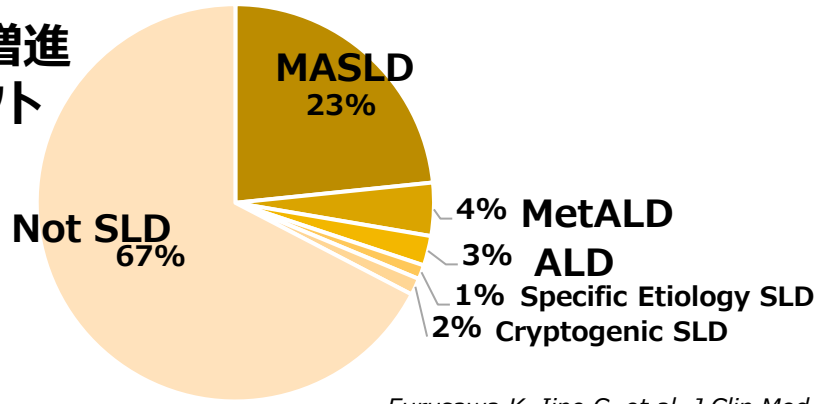
日本でのMASLDの有病率

日本のMASLD有病率



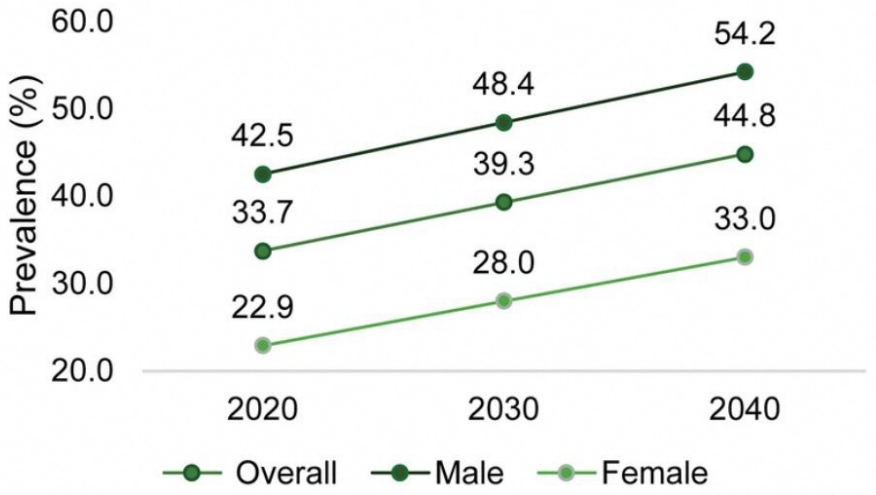
Ito T, Hepatology international 2021 15:366-379

青森県
岩木健康増進
プロジェクト

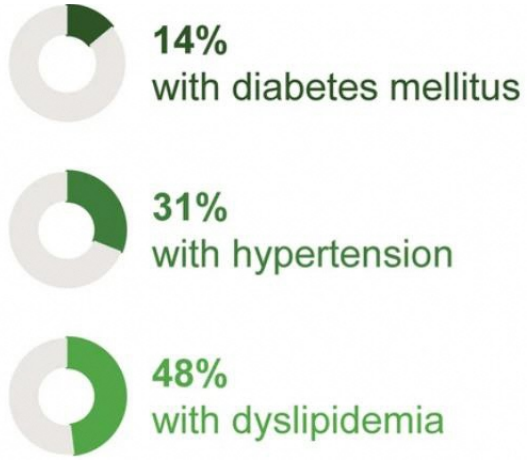


Furusawa K, Iino C, et al. J Clin Med. 2026;15:2860.

MASLDの有病率の予測

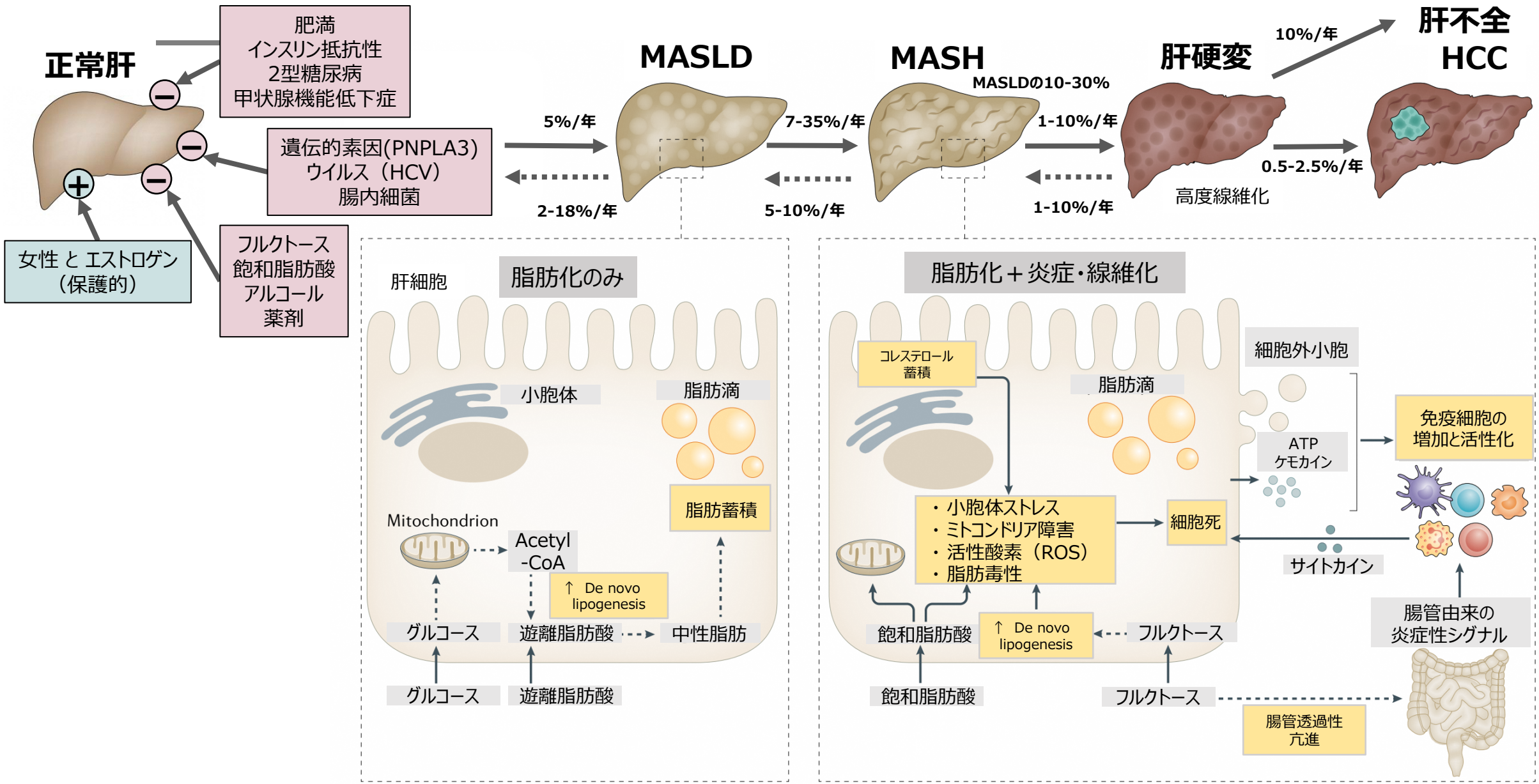


MASLDの代謝並存疾患の発症



Y Seko et al. J Gastroenterol 61:880–908

MASLDの進展

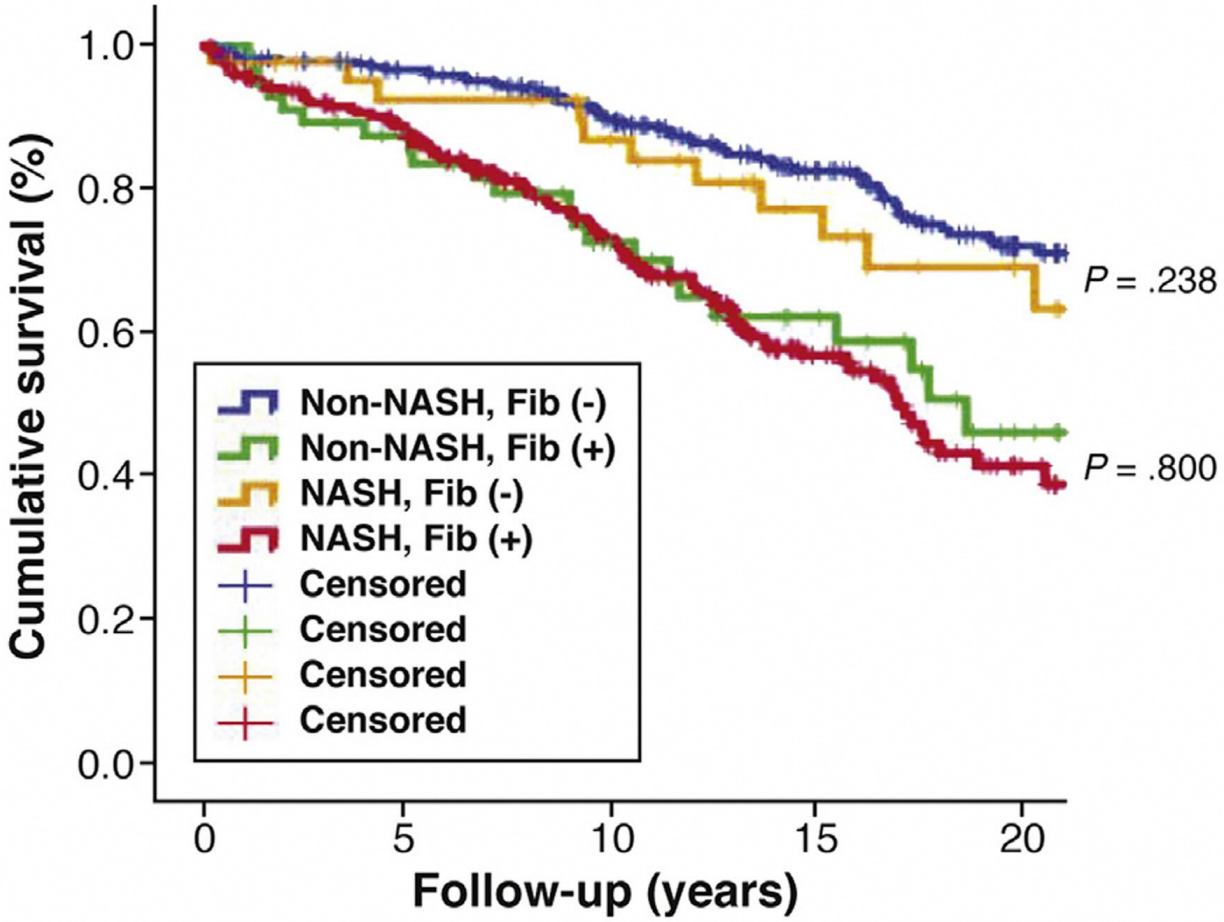


Huby T. Nat Rev Immunol. 2022, 429-443

Targher G. et al. N Engl J Med 2025 393:683-698

肝線維化と予後

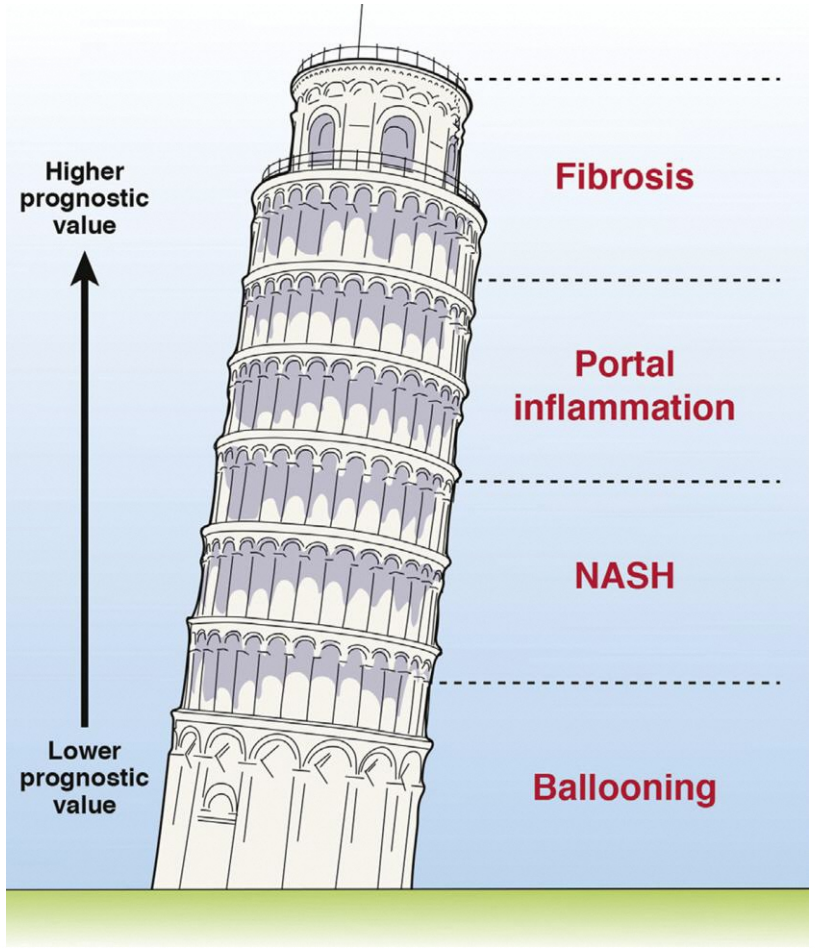
MASHの有無と線維化の有無での予後



- 線維化のある症例では予後が不良である。

Angulo P, et al. Gastroenterology 2015

脂肪化・炎症・線維化と予後の関係

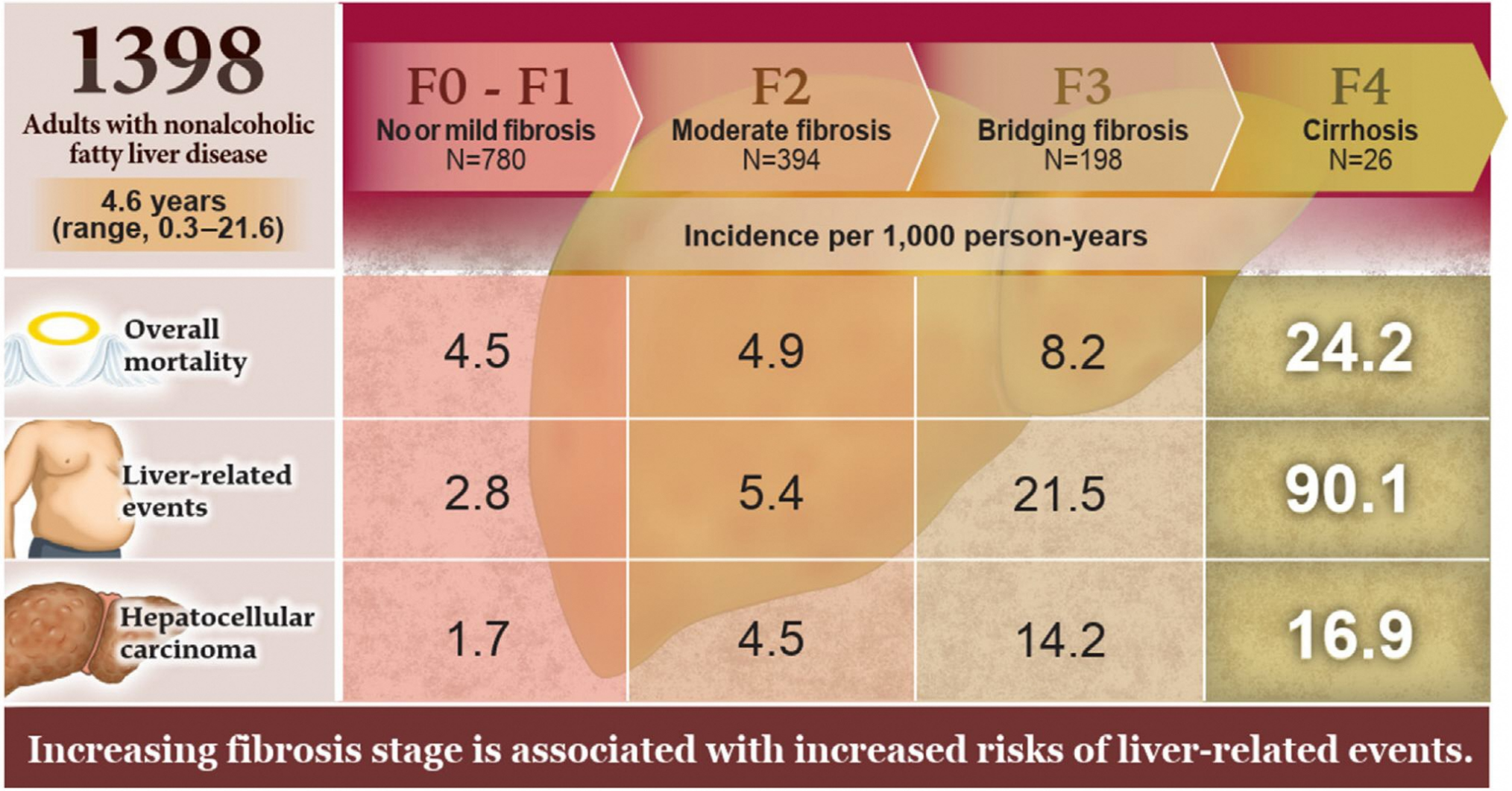


- 線維化進展はMASLDの予後規定因子である。

Loomba R, et al. Gastroenterology 2015

脂肪肝（MASLD）の日本における線維化における予後の実態

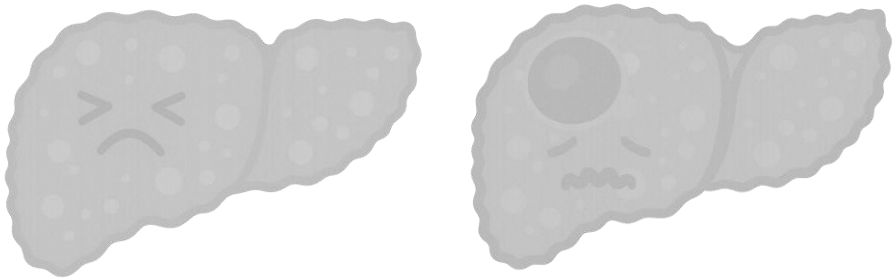
線維化の進行と予後・肝関連イベント・肝細胞癌のリスク評価　JSG-NAFLD、多施設共同研究、日本での肝生検例



Fujii H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21

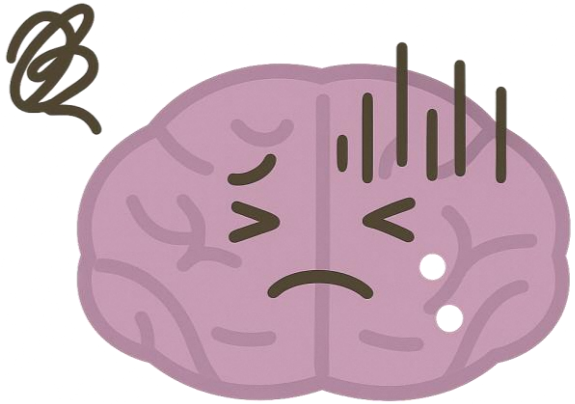
なぜ脂肪肝が問題なのか？

①脂肪肝は進行すると肝臓において、肝硬変や肝癌につながる可能性がある。

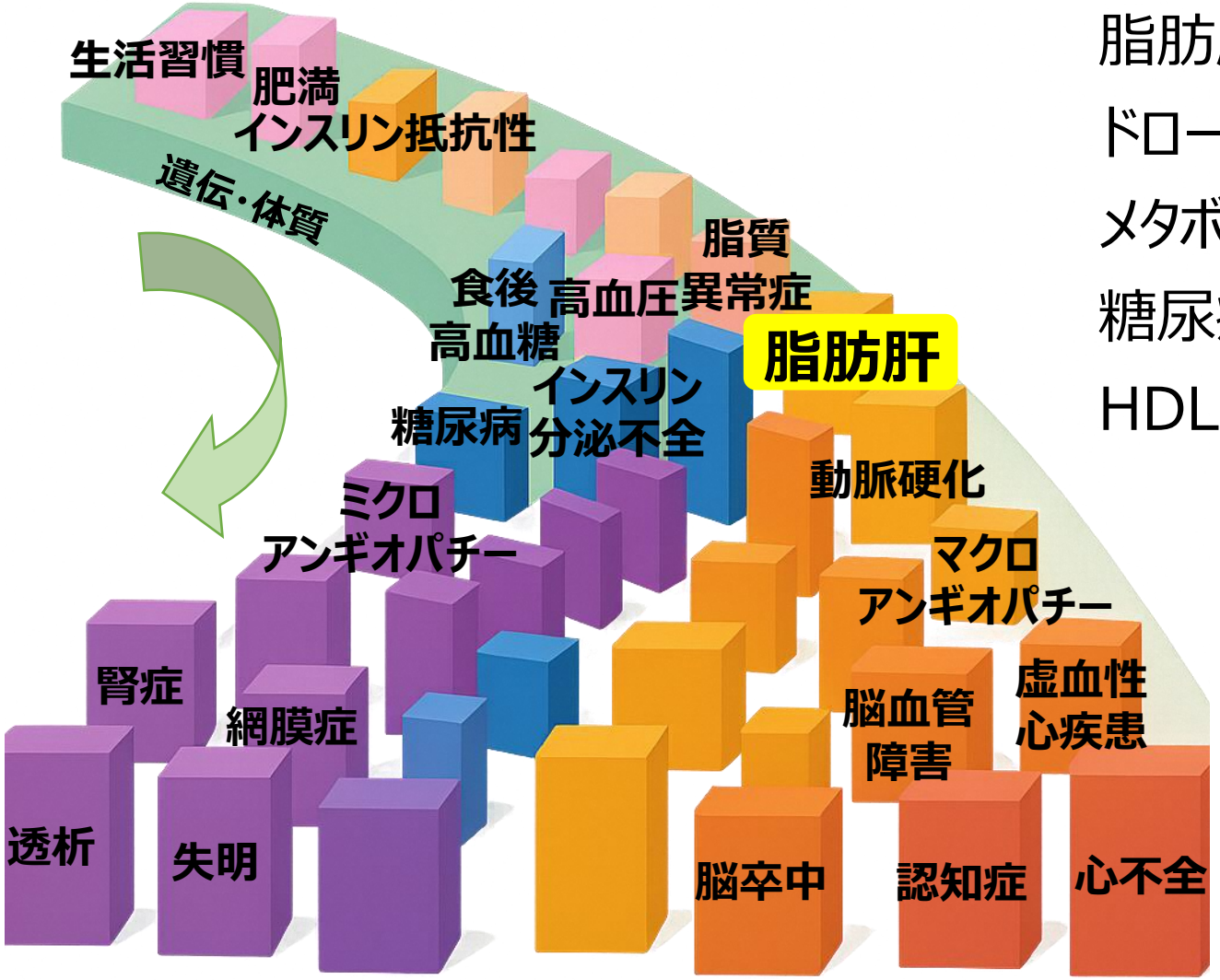


②脂肪肝は、メタボリックシンドロームの肝での表現形であり、心血管イベントや癌のリスクが増加する。





メタボリックドミノ



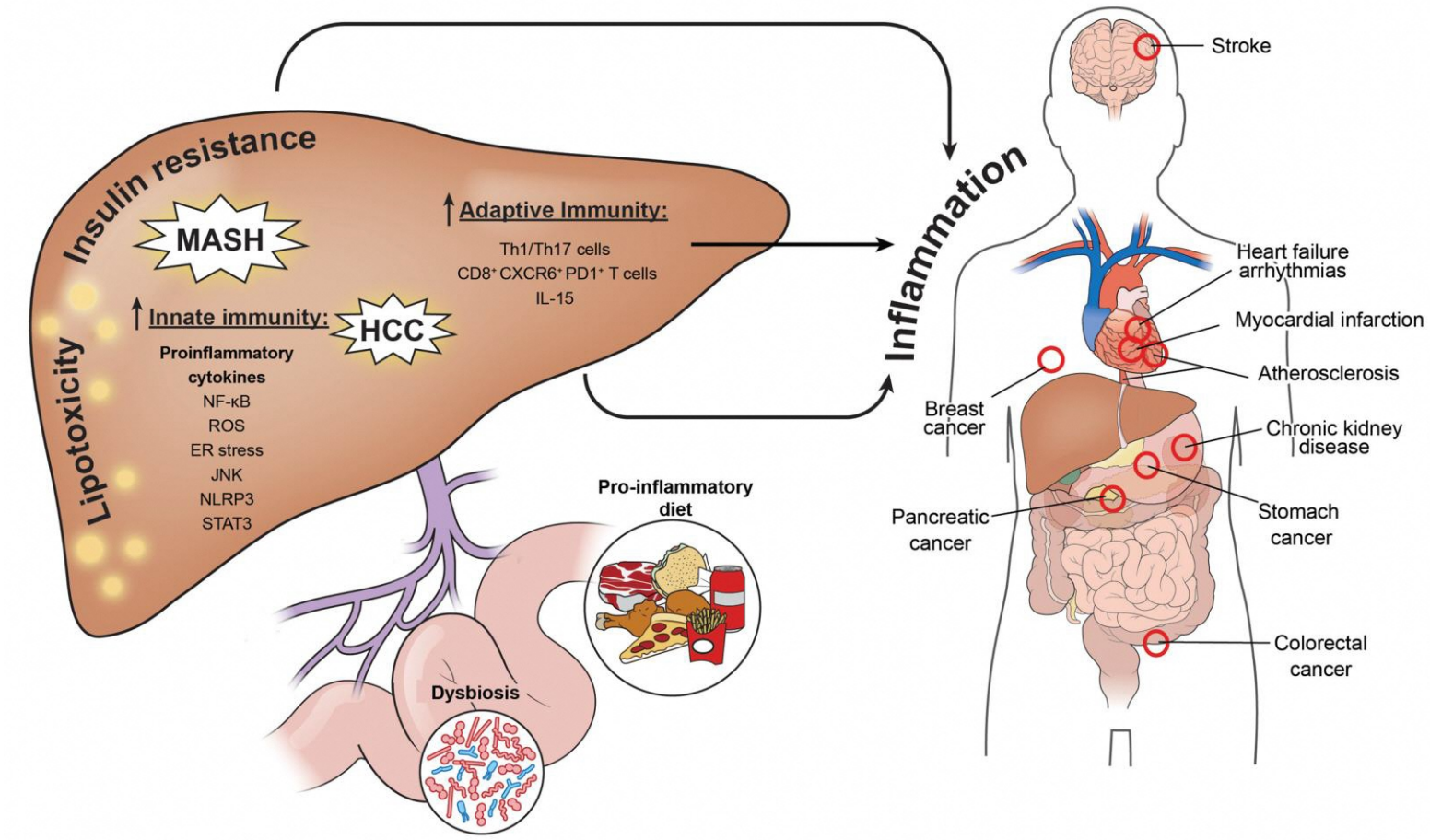
脂肪肝（MASLD）は、メタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされている。メタボリックシンドロームの因子（肥満、糖尿病、高血圧、高トリグリセリド、低HDLコレステロール）を伴っている。

伊藤　日本臨床61(10)1837-47, 2003

脂肪肝が招く、関連する病気

- 糖尿病
- 脂質異常症
- 高血圧
- 高尿酸血症・痛風
- 冠動脈疾患
- 脳梗塞
- 慢性腎臓病
- さまざまな癌

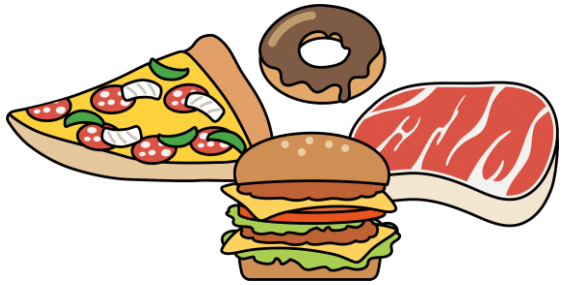
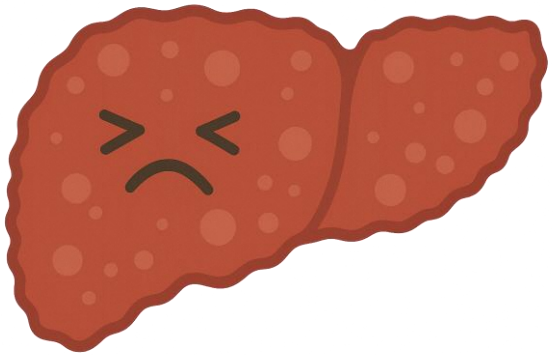
（男性：大腸がん、女性：乳がん）



G Targher, et al. Gut. 2024 7:691-702

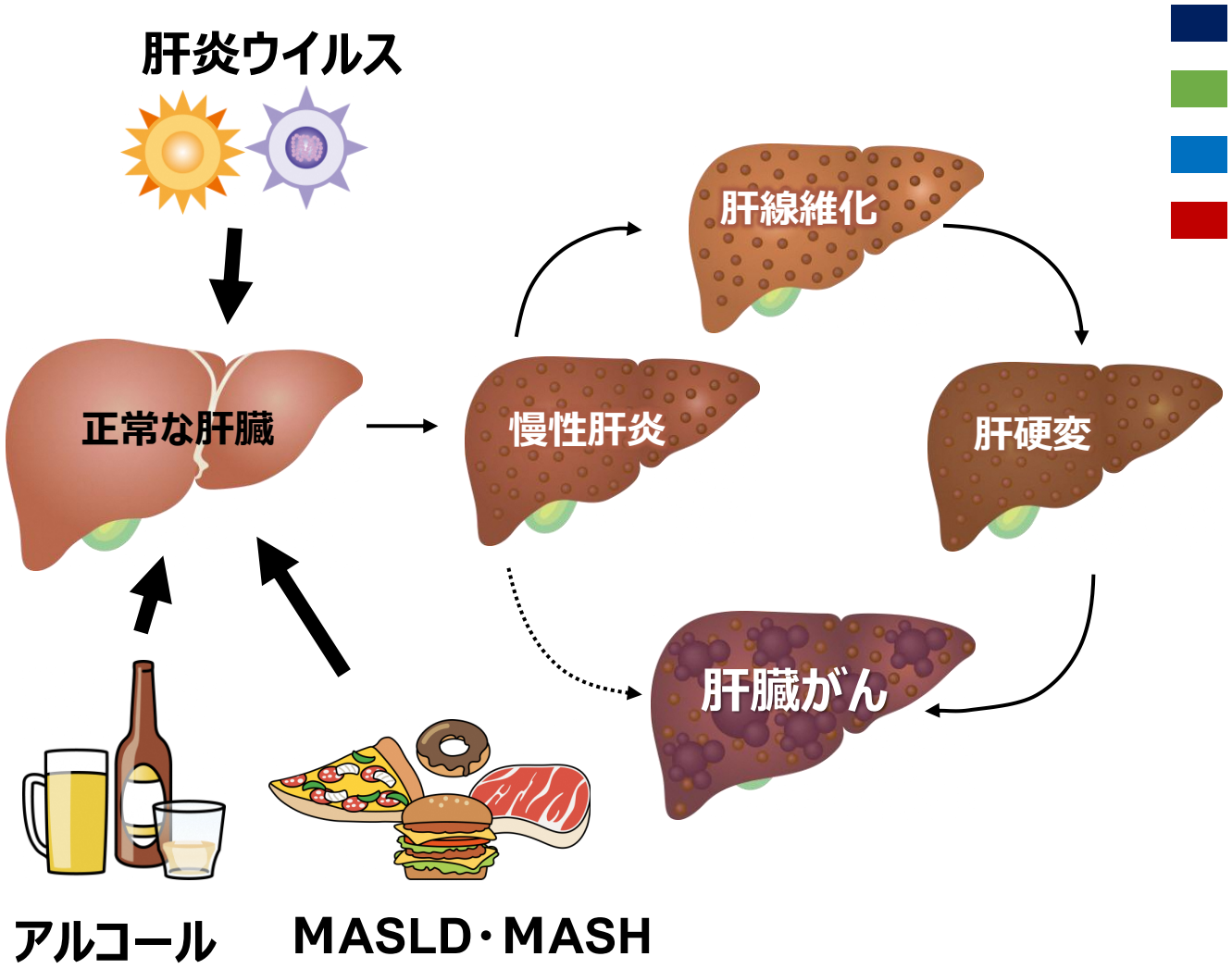
本日の内容

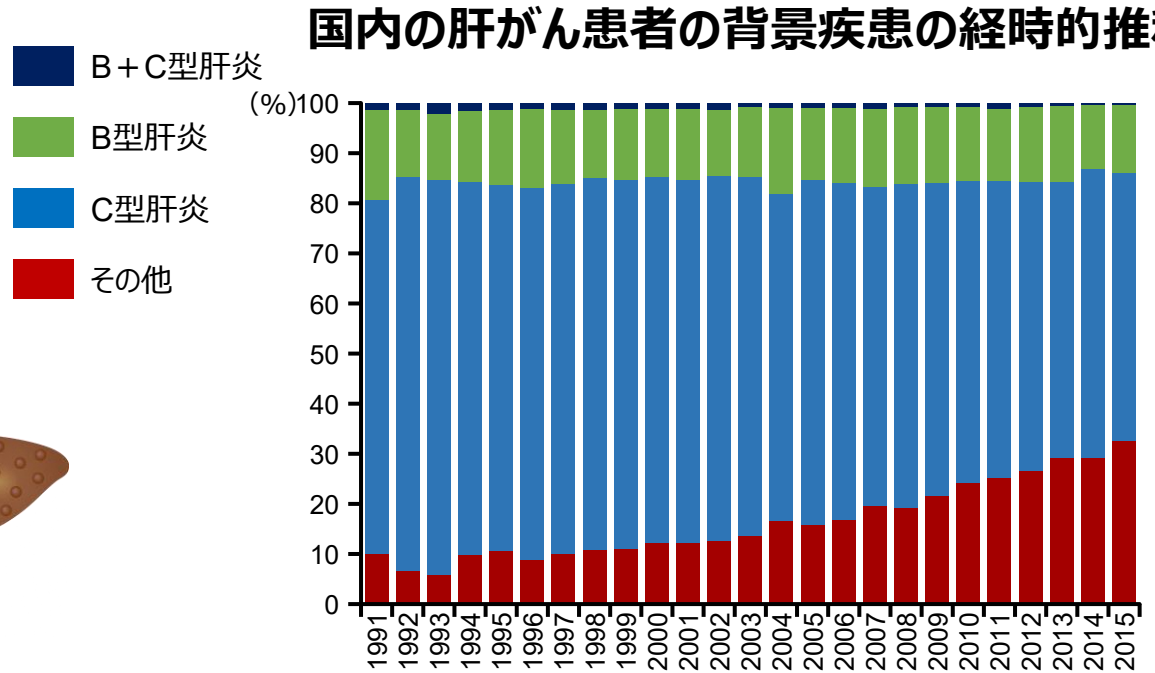
- 脂肪肝について
- **青森県の脂肪肝を含めた肝疾患について**
- 脂肪肝の治療

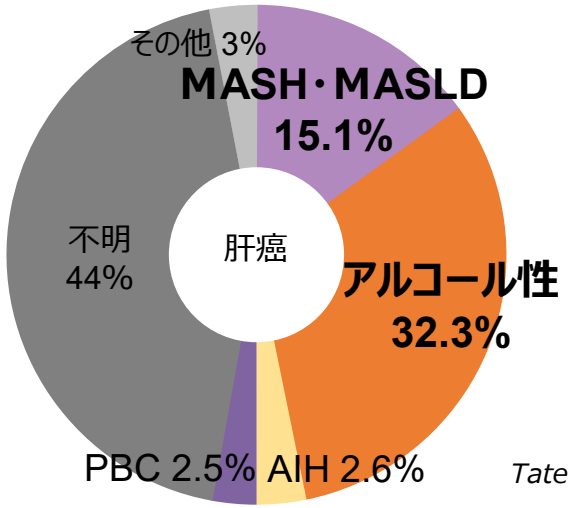






日本における肝がんの原因





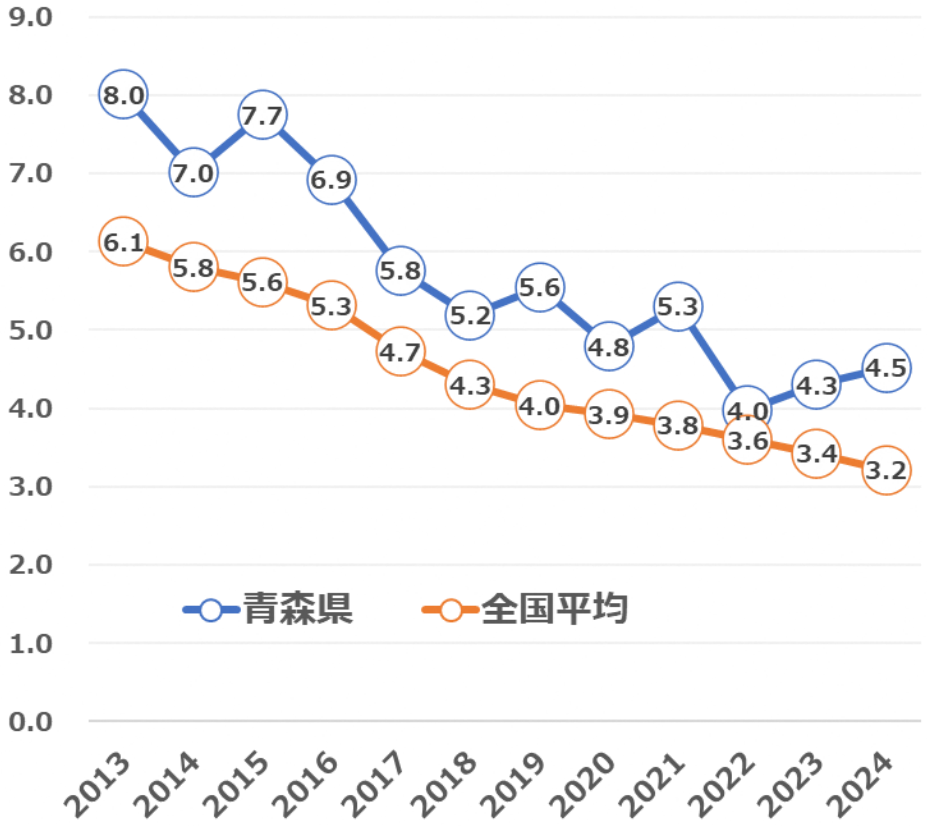


熊田博光著：専門医がやさしく教える肝臓病学

Tateishi R. J Gastroenterol 2019.

青森県の肝がんの死亡率（75歳未満年齢調整死亡率）

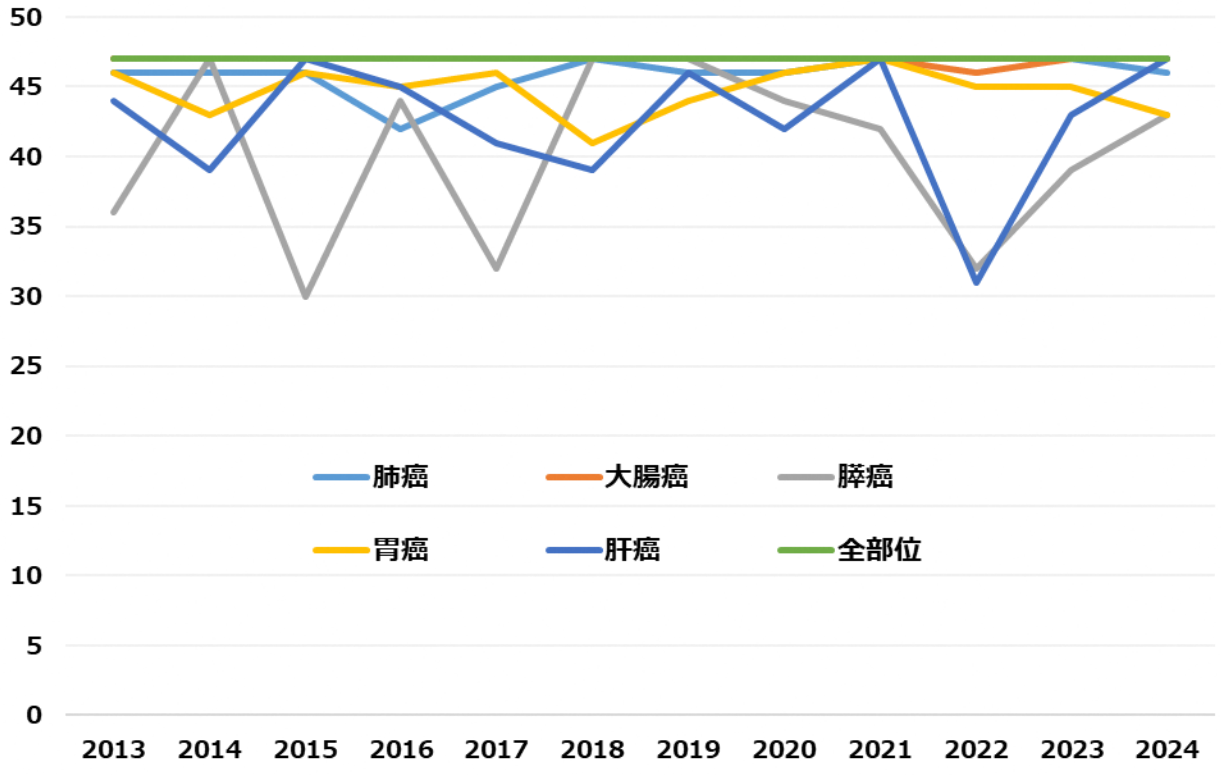
肝がんの死亡率　青森県と全国平均



順位

47都道府県順位

癌の部位別　75歳未満年齢調整死亡率都道府県順位



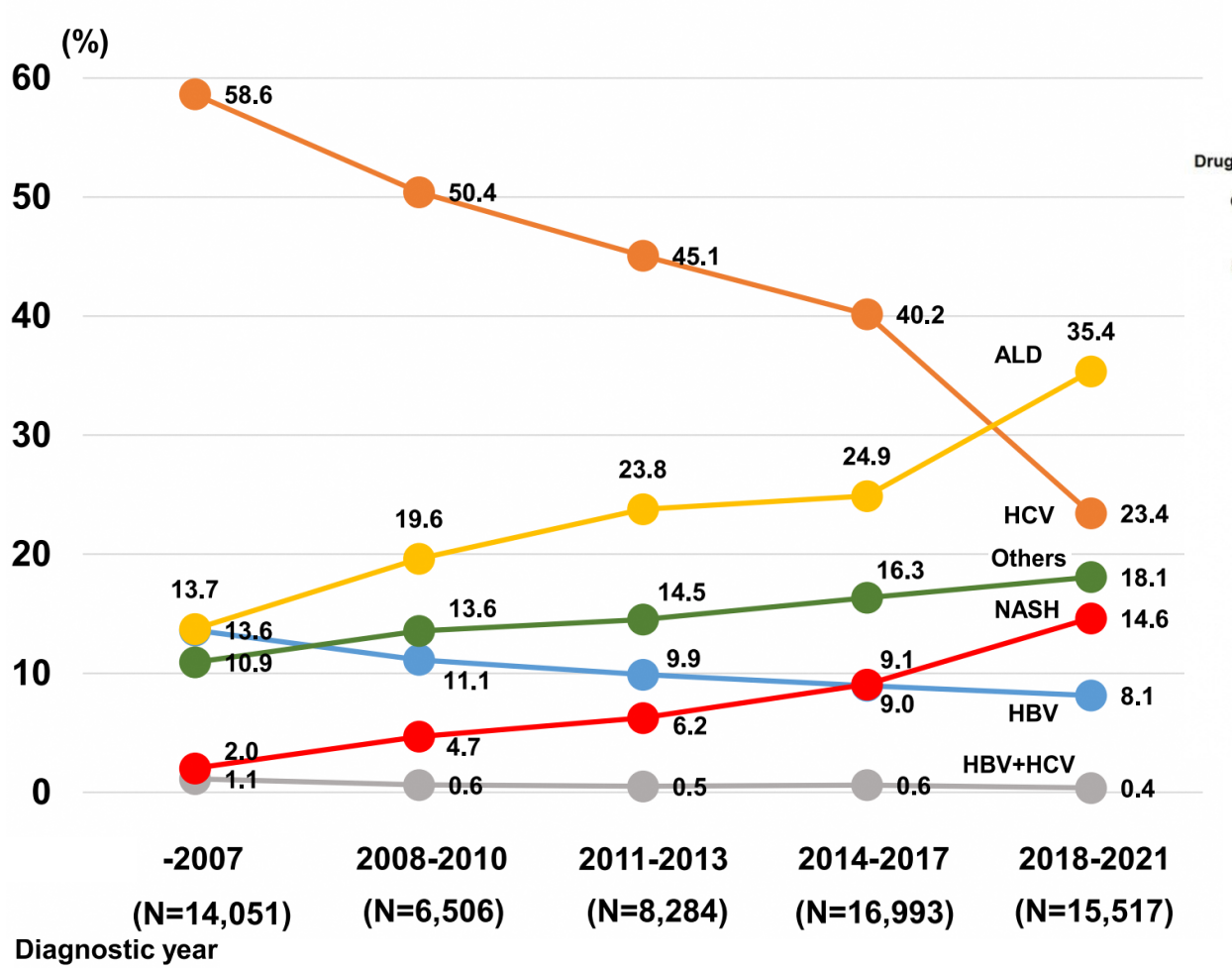
青森県がん・生活習慣対策課　資料

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

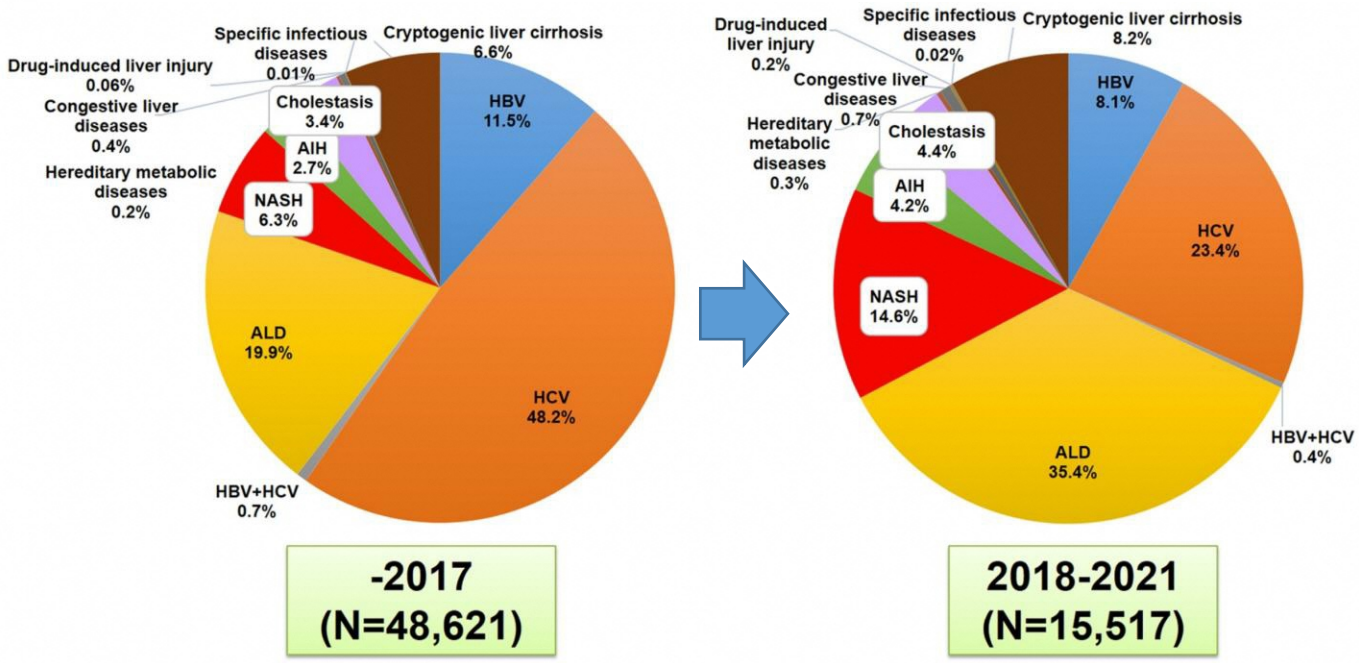
- 青森県では、肝がんの死亡率が高い。

日本での肝硬変の成因の推移（全国調査）

肝硬変成因の推移



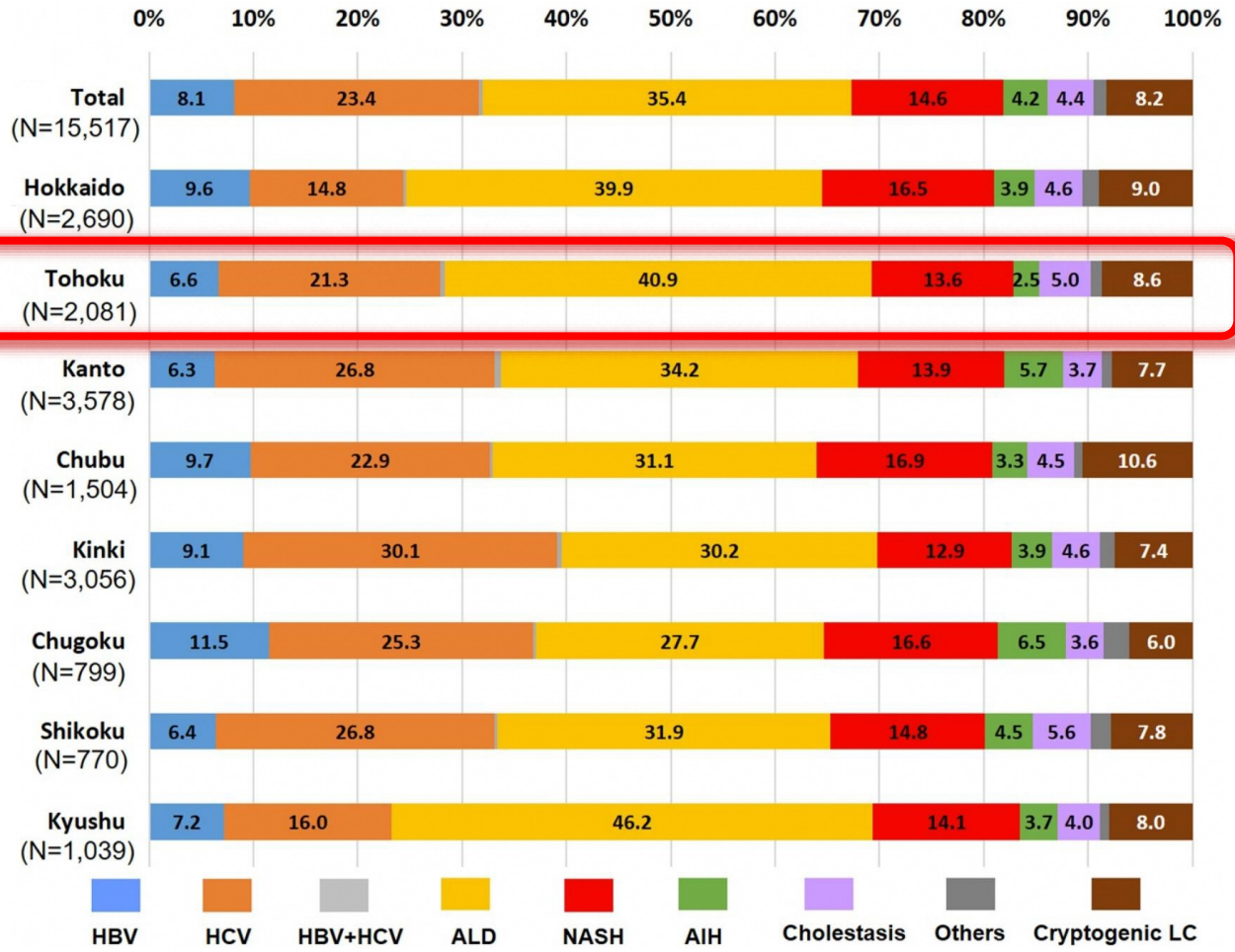
肝硬変成因（2017年以前と2018-2021年の比較）



Enomoto H, Hepatology Res 2024 54:763-772

- HCV、HBVは減少し、MASHやアルコールが増加している。

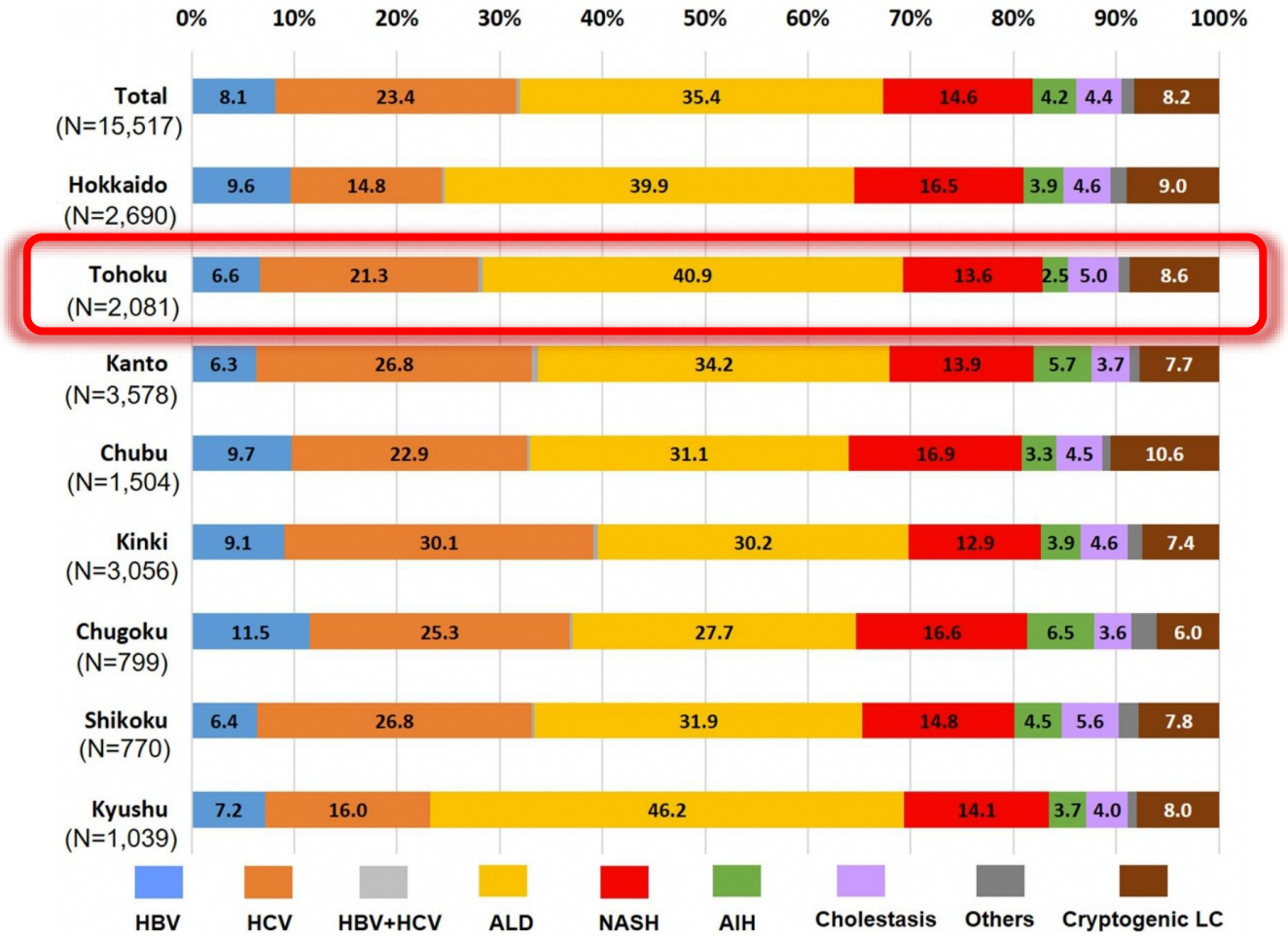
地域別の肝硬変の成因



Enomoto H, Hepatology Res 2024 54:763-772

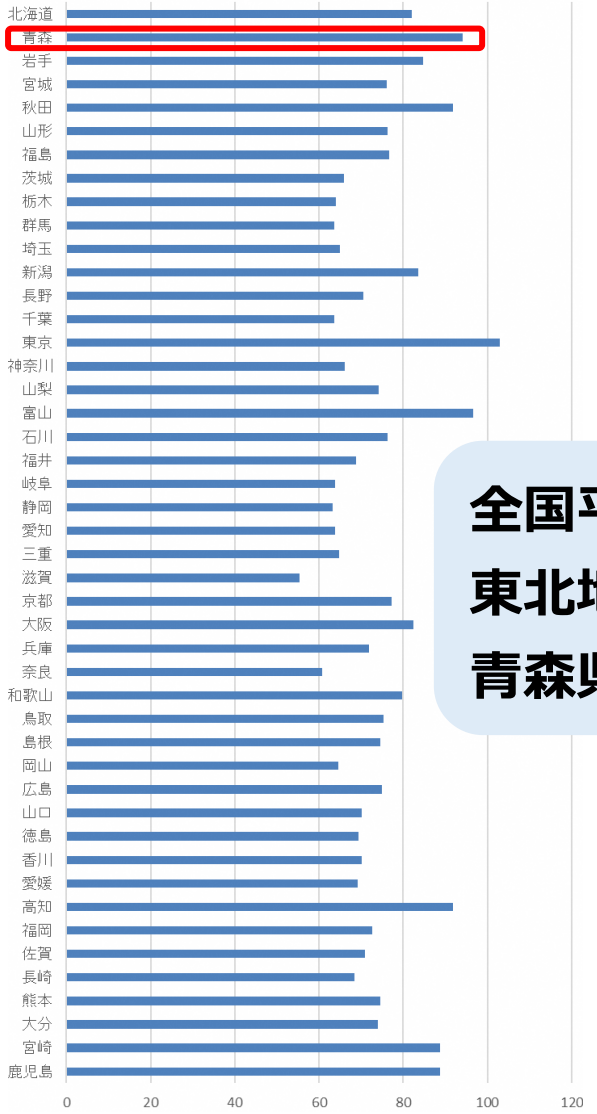
- 東北地方はアルコールでの肝硬変の割合が最も高い地域の一つである。

地域別の肝硬変の成因　青森県とアルコール性肝硬変



Enomoto H, Hepatology Res 2024 54:763-772

成人一人当たりの都道府県別酒類消費（令和4年度）

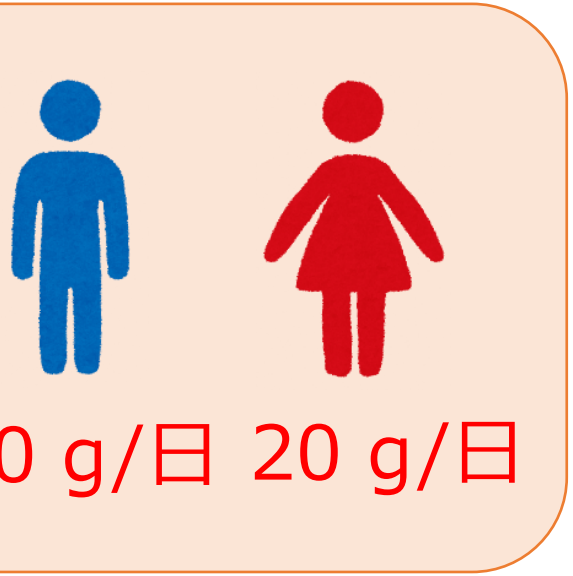


全国平均：75.4 L/年
東北地方：81.8 L/年
青森県　：94.1 L/年

国税庁課税部令和6年　酒のしおり

- 東北地方はアルコールでの肝硬変の割合が最も高い地域の一つである。
- 東北地方は、飲酒量は全国の地域で最も多い。青森県は東北地方の中でも最も飲酒量が多い。

飲酒



30 g/日　20 g/日

エタノール換算での20 g/日とは？



中瓶1本



1合

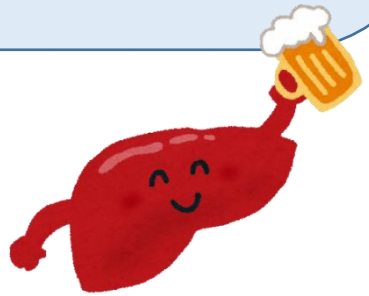


グラス2杯



ダブル1杯

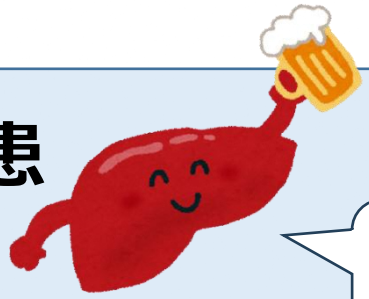
毎日、これ以上飲んでいる方はアルコール関連疾患の可能性があります。



脂肪肝の分類

脂肪性肝疾患
SLD



- 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患性
  MASLD
  
  お酒は飲まない
- 代謝機能障害アルコール関連肝疾患
  MetALD
  
  お酒は飲む
- アルコール関連肝疾患
  ALD
  
  お酒はたくさん
- その他

アルコール代謝と脂肪肝形成のメカニズム

ADH(アルコール脱水素酵素)
NAD+ → NADH

ALDH(アルデヒド脱水素酵素)
NAD+ → NADH

エタノール → アセトアルデヒド → アセテート

慢性飲酒 **MEOS(ミクロソームエタノール酸化系)**
CYP2E1 **ROS↑**

酸化ストレス
↓
ミトコンドリア機能障害、脂質過酸化
↓
脂肪肝炎・線維化へ進展

- 肝星細胞の活性化→線維化進展
- 日本人の40%にALDH2遺伝子多型

NADH/NAD+比↑

糖新生↓　脂肪酸の酸化↓　de novo 脂肪酸合成↑

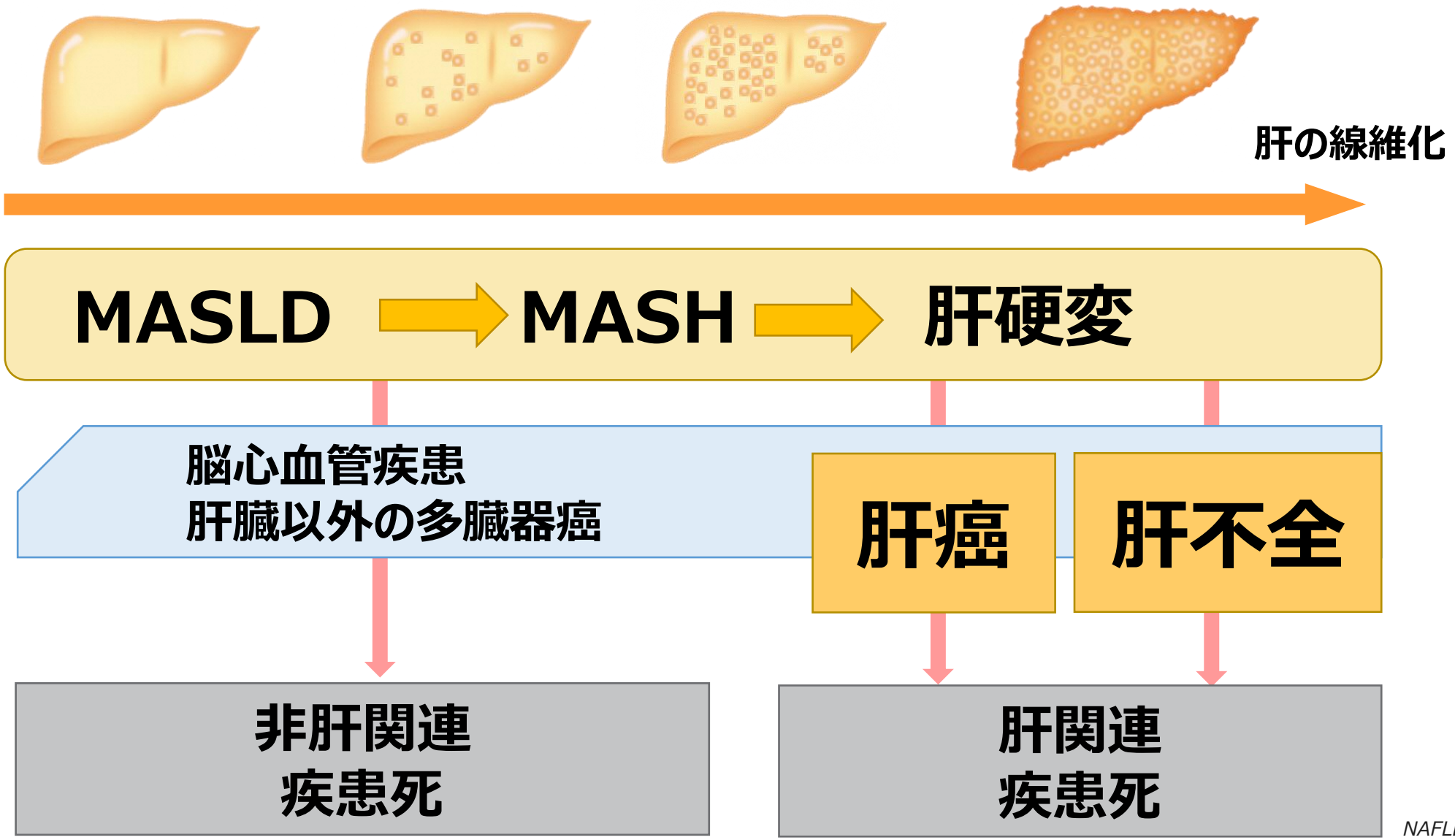
中性脂肪蓄積↑

アルコールは腸管バリア機能の破綻に関与

脂肪肝・脂肪肝炎

Cederbaum AI, et al. Clin Liver 2021　*Seitz HK et al. Life 2023*

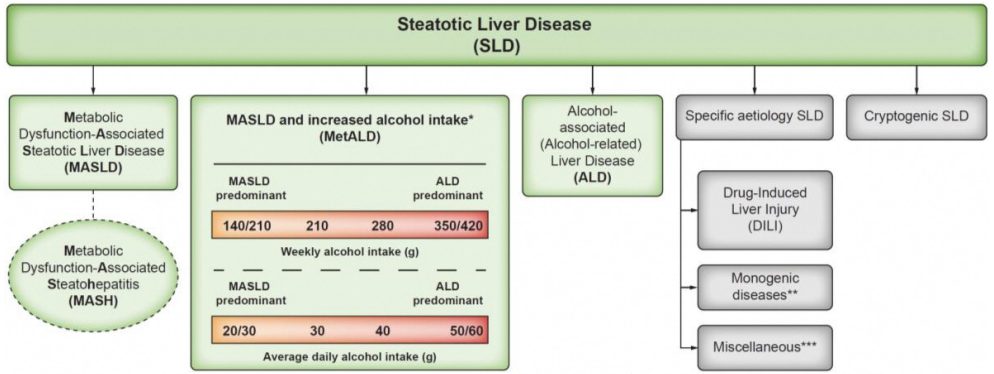
脂肪肝の予後規定



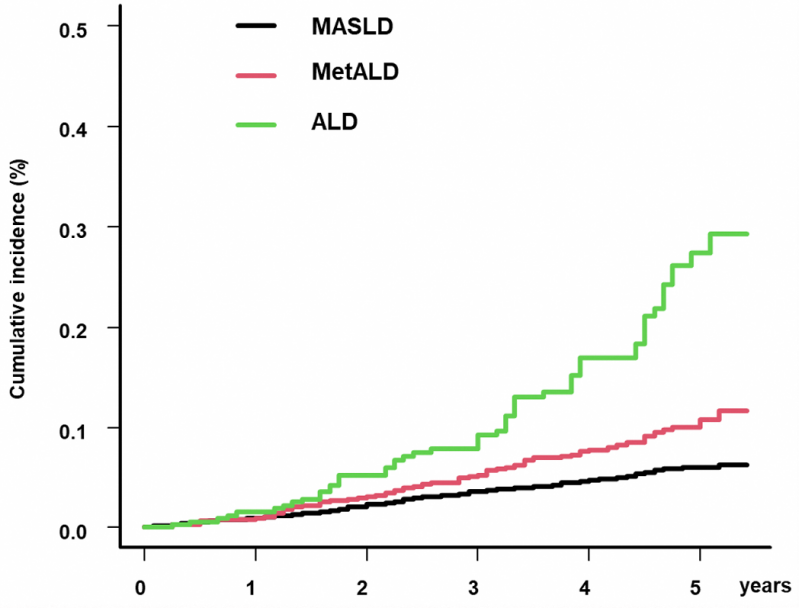
NAFLD・NASH診療ガイドライン2020

SLDの中でMASLD、MetALD、ALDのイベント発生率と予後比較

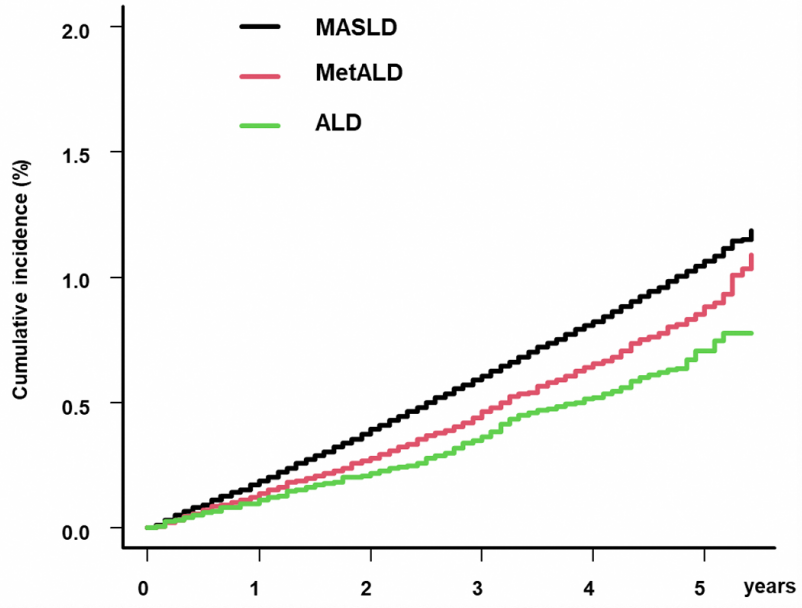
データベースからSLDの761,400人の解析



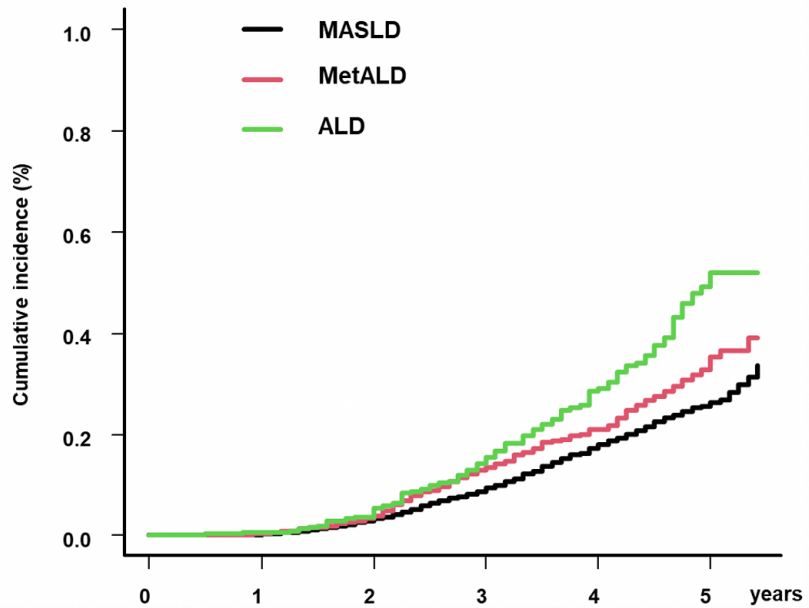
肝関連イベント



心血管イベント



予後

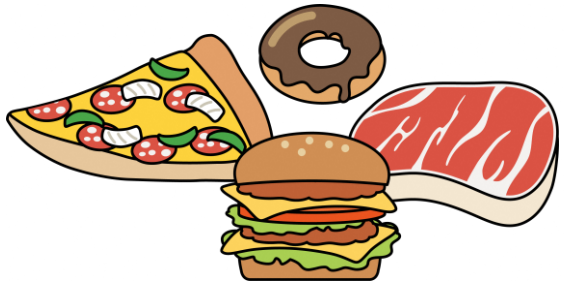
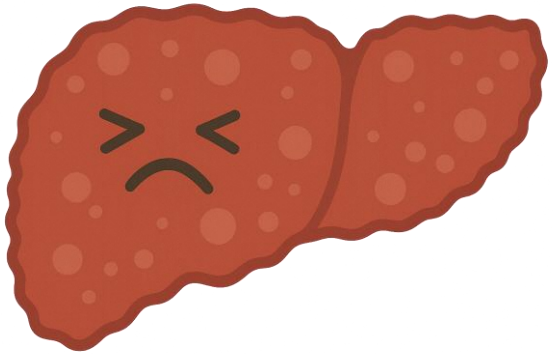


- 肝関連イベントおよび死亡の累積発生率はALDで最も高く、心血管イベントの発生率はMASLDで最も高かった。

Tamaki N, et al. Aliment PharmacolTher 2024

本日の内容

- 脂肪肝について
- 青森県の脂肪肝を含めた肝疾患について
- **脂肪肝の治療**




脂肪肝（MASLD）治療　ガイドライン2020



MASLD
鑑別診断（肝生検）
MASL
MASH
生活習慣の改善
基礎疾患・合併症の治療
肥満
高度の肥満
あり
なし
食事・運動療法
による減量
減量達成
（目標7%以上）
効果
不十分
基礎疾患の有無
あり
なし
2型糖尿病
（インスリン抵抗性）
脂質
異常症
高血圧
外科療法
治療継続
ピオグリタゾン
GLP-1アゴニスト
SGLT2阻害薬
スタチン
ARB
ACE阻害薬
ビタミンE

NAFLD・NASH診療ガイドライン2020

脂肪肝（MASLD）治療　ガイドライン2026

【生活習慣の改善】食事と身体活動・運動の指導

体重減少の目標
- BMI＜25 kg/m^2：3～5%：肝脂肪化の改善
- BMI≧25 kg/m^2：5%以上：肝脂肪化の改善
  7%以上：炎症と肝線維化の改善

多職種連携による支援
- 定期的な生活習慣の評価
- 個別化した生活習慣改善プログラム
- 行動療法

2026年6月
保険適応

肝疾患のマネジメント	MASLDの改善を目的とした併存疾患のマネジメント		
	肥満症	2型糖尿病	脂質異常症
GLP-1受容体作動薬（F2/3；推奨度A；弱）※注1	BMI≧27 kg/m^2 • GLP-1受容体作動薬※注2 • GIP/GLP-1受容体作動薬※注2 BMI≧32 kg/m^2 • 減量・代謝改善手術※注3,4	• GLP-1受容体作動薬 • GIP/GLP-1受容体作動薬 • SGLT2阻害薬 • ピオグリタゾン	• スタチン • ペマフィブラート
GIP/GLP-1受容体作動薬（F2/3；推奨度B；弱）※注1			
SGLT2阻害薬（推奨度B；弱）※注1			
ピオグリタゾン（推奨度B；弱）※注1			
ビタミンE（推奨度B；弱）※注1			
レスメチロム（F2/3）（本邦未承認薬）			
肝移植（非代償性肝硬変；BQ）			

MASLD診療ガイドライン2026

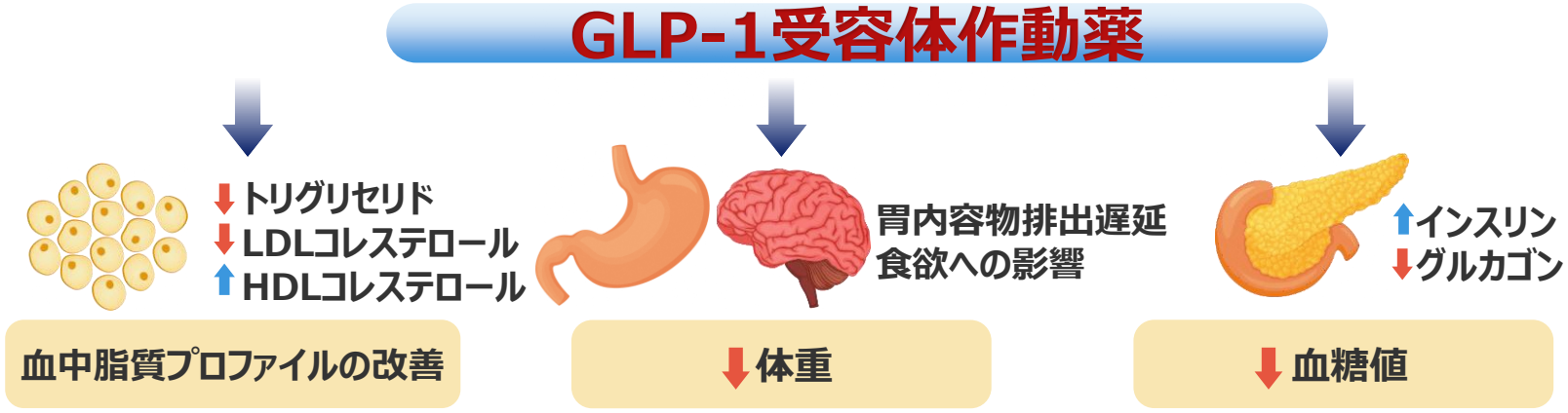
CQ6-1 GLP-1受容体作動薬はMASLDに有用か？

推奨

- MASLDに対して、GLP-1受容体作動薬の使用を提案する。
  ~~なお、本薬剤の保険承認は日本ではない（2025年9月時点）~~

［推奨の強さ：弱（合意率92%）、エビデンスレベル：A］**セマグルチド　2026年6月　適応追加承認**

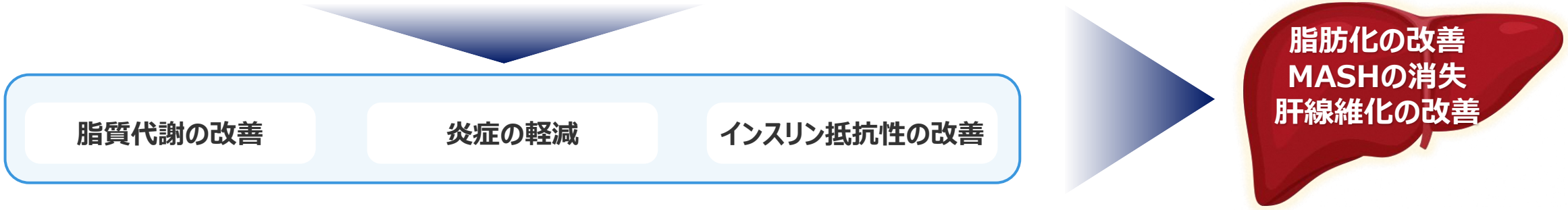
GLP-1受容体作動薬の作用機序



GLP-1（glucagon-like peptide-1）

- 小腸の内分泌細胞（L細胞）から食後に分泌されるインクレチンホルモン。
- 血糖依存性にインスリン分泌を促進、グルカゴン分泌を抑制、胃排出遅延、食欲を抑制し満腹感を高める。
- 食後の血糖恒常性維持とエネルギー代謝の調節。

代謝関連因子の改善への主な多面的作用



Abushamat LA et al.：Clin Gastroenterol Hepatol：2024　1565-1574　*Yabut JM, Drucker DJ.：Endocr Rev　2023 44：14-32*　MASLD診療ガイドライン2026 76ページより引用

セマグルチド：患者選択と開始後の評価

ウゴービ MASH適応 | **肝硬変を伴わない F2–F3 MASH**
中等度又は高度の線維化を有する患者（F0–F1・F4は本適応の対象外）

01　導入前：適応を確認

原則、肝生検で F2–F3 を確認

生検が不適切な場合は、NIT※と臨床所見等で
肝臓専門医／消化器病専門医が総合判断
※2つ以上の検査法の併用が望ましい。

原則 BMI 23 kg/m² 以上

19以上23未満：説明のうえ慎重に判断

19未満：投与しない

02　開始後：継続の必要性を評価

3〜4か月

改善傾向なし → 中止を検討

12か月（目安）

生検またはNITで肝臓の状態を再評価

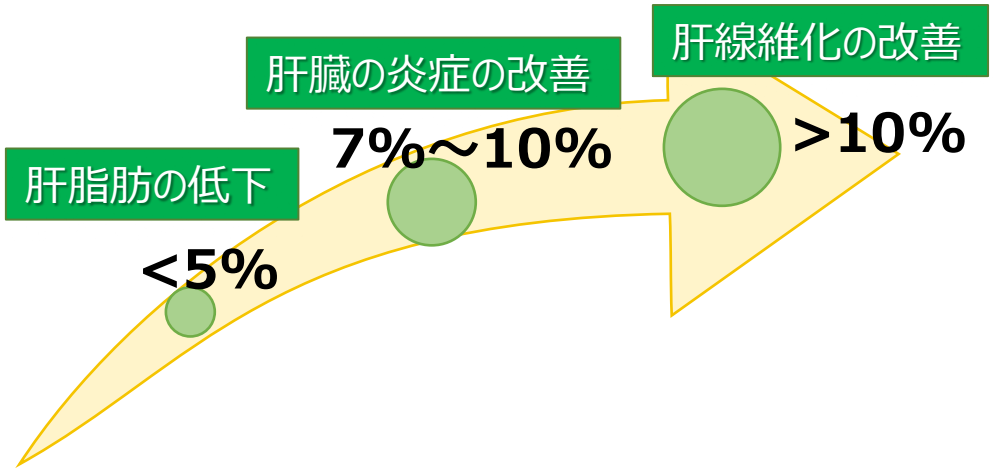
改善なし／F4進行 → 原則中止

F0–F1へ改善 → 中止を含め慎重に判断

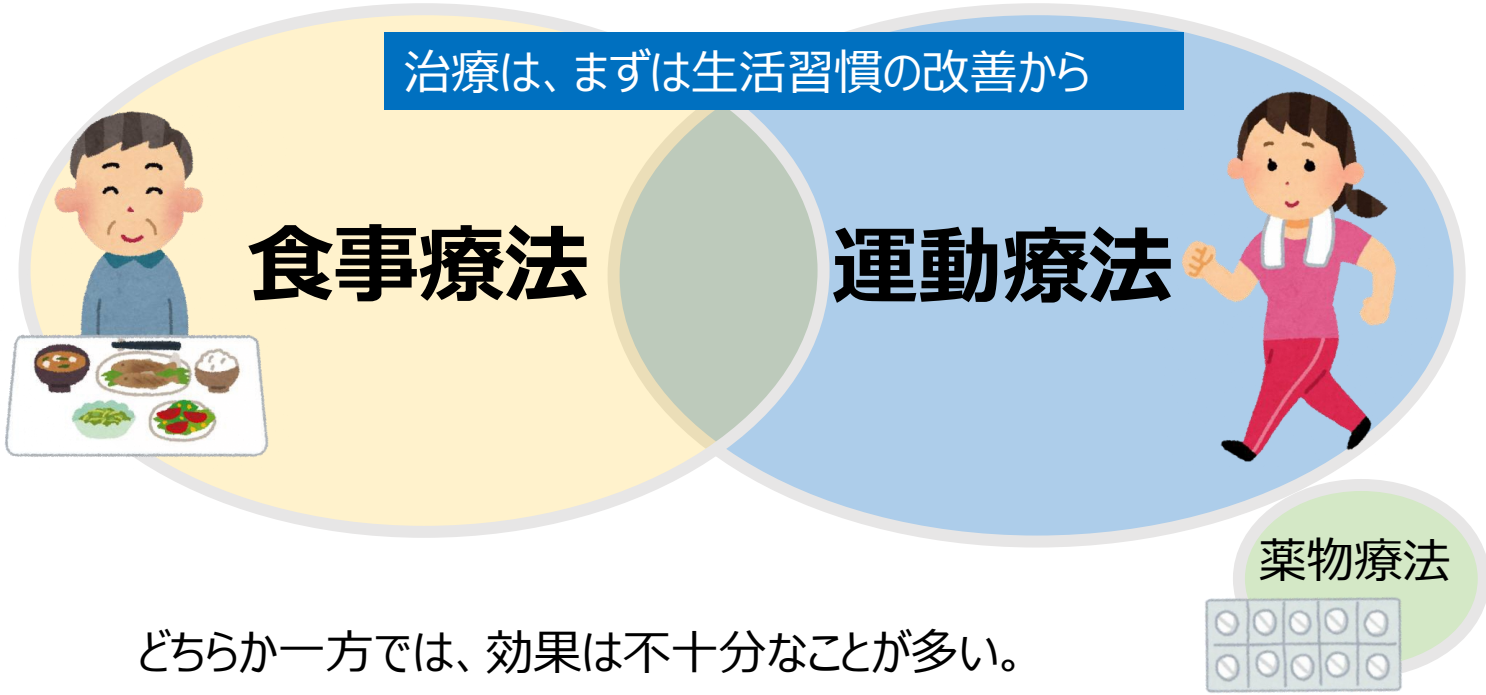
治療期間を通して確認 | **食事・運動療法を継続 ／ 栄養指導は2か月に1回以上**
肝酵素・肝硬度、体重・血糖・血圧・脂質、有害事象を定期評価

厚生労働省 最適使用推進ガイドライン「セマグルチド（*MASH*）」

脂肪肝治療における体重改善での効果



減量

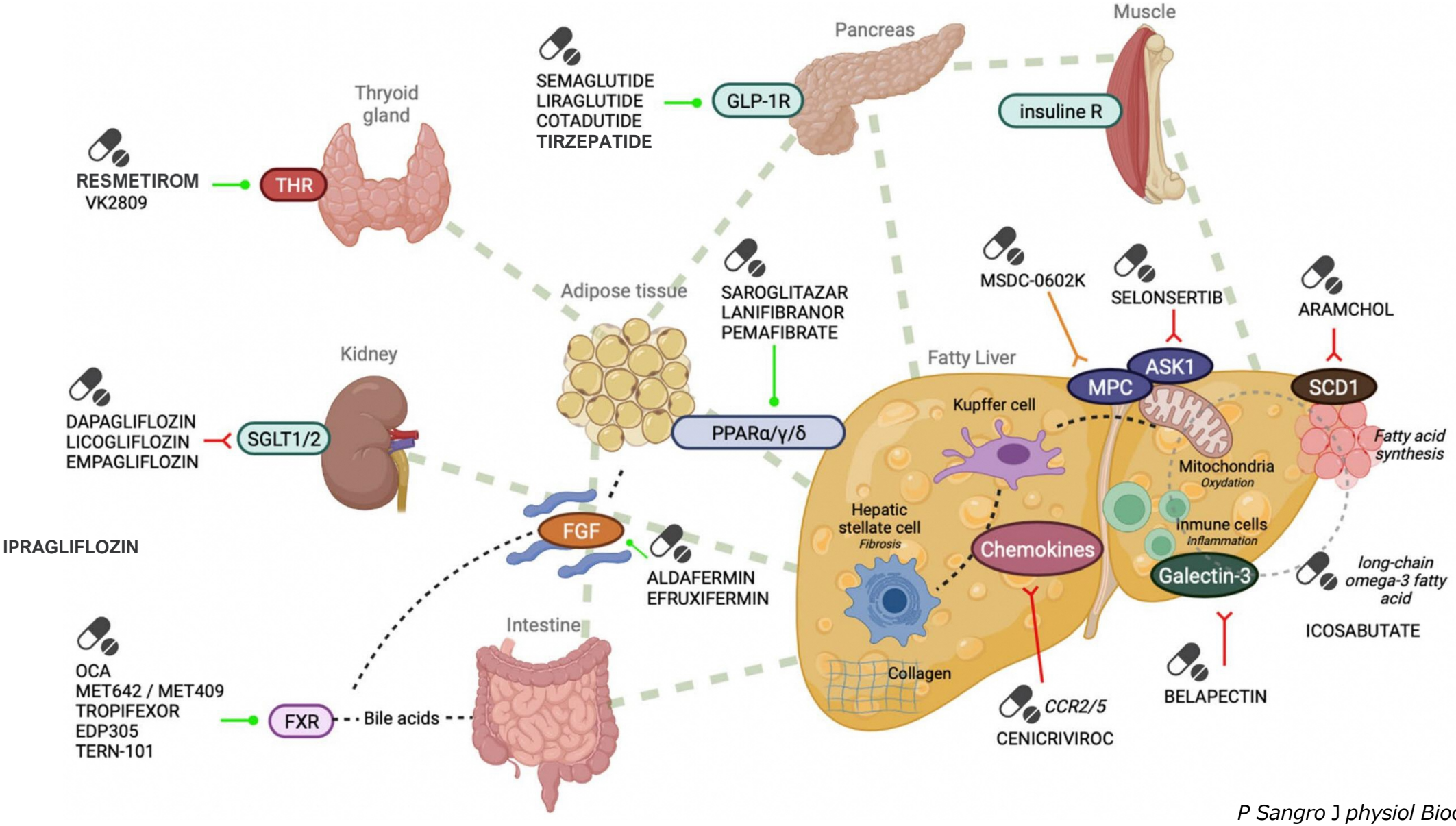


どちらか一方では、効果は不十分なことが多い。

減量	効果	1年以上の継続割合
≧ 10%	肝線維化の改善	＜10%
≧ 7%	MASHの改善	18%
≧ 5%	風船化や炎症の改善	30%
≧ 3%	脂肪化の改善	

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020
1．Vilar-Gomez E. Gastroenterology 2015;149：367.
2．Promrat. Hepatology. 2010;51:121.
3．Harrison. Hepatology.2009;49:80.
4．Wong. J Hepatol. 2013;59:536.

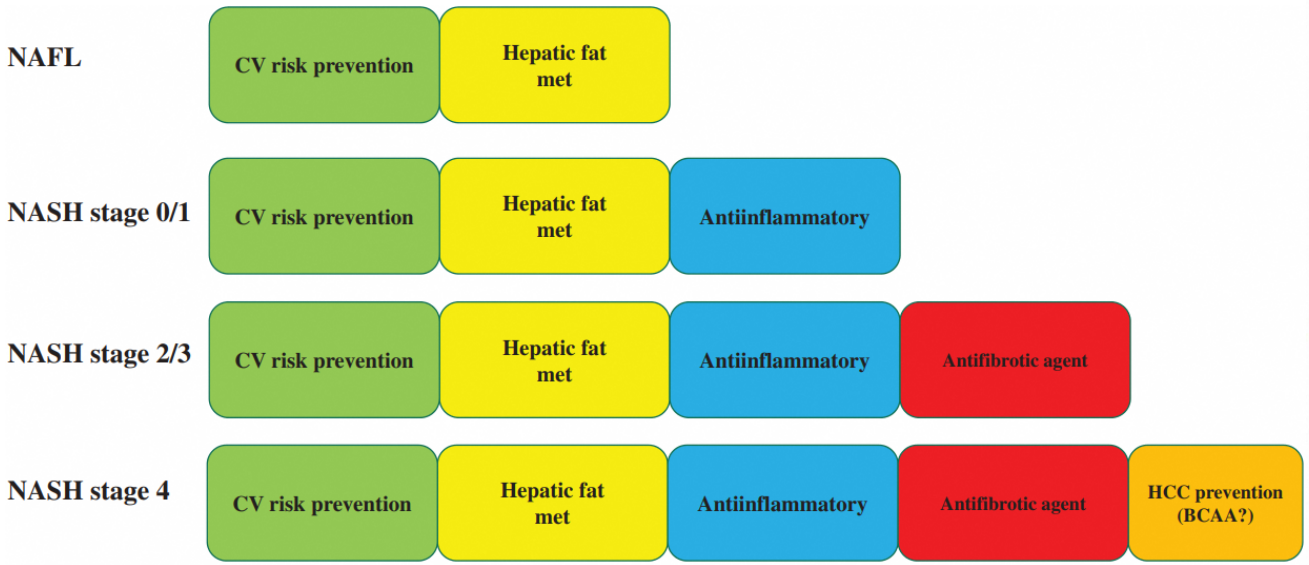
MASLD/MASHの臨床試験と標的



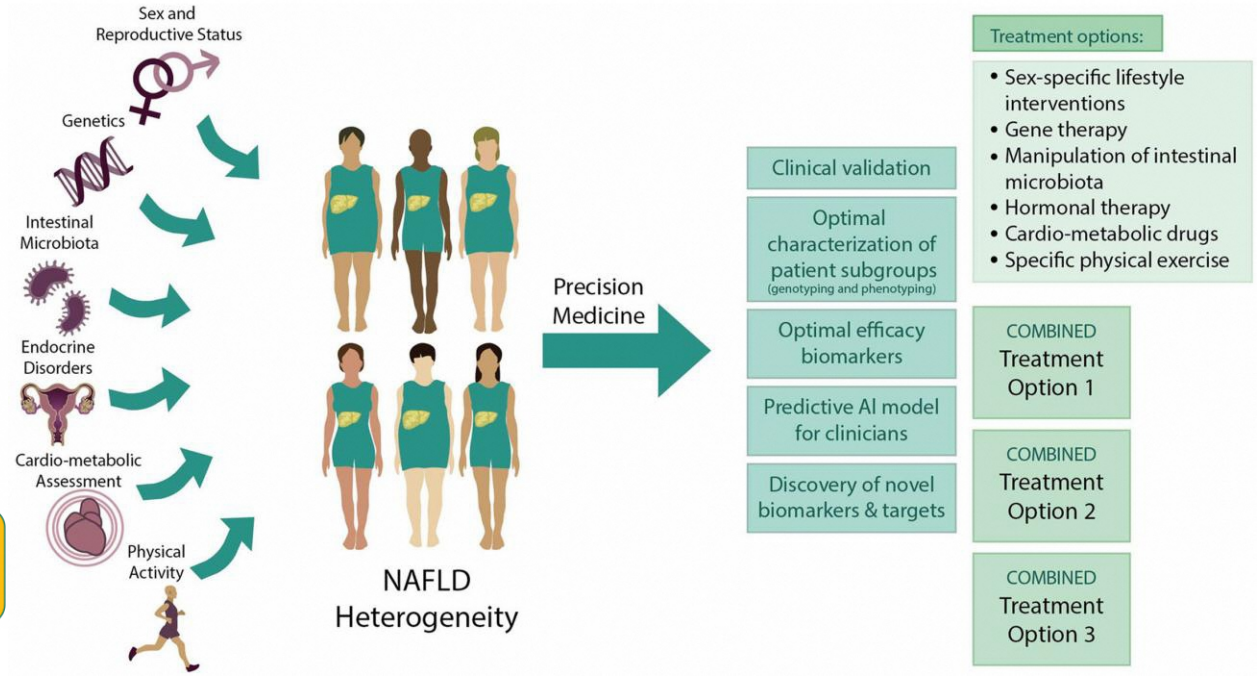
P Sangro J physiol Biochem. 2023 79:896-879

今後の脂肪肝（MASLD･MASH）の治療

線維化段階における薬剤治療



個別化医療



- MASLD･MASHの治療は各線維化段階において薬剤の積み重ねが行われてくると考えられる

Sumida y, et al, Expert Opin Pharmacother. 2020:21,953-967

- 性別、生殖状況、遺伝子、腸内細菌叢、内分泌障害、心血管代謝リスク、身体活動を個別に評価し、これらの要因に基づいたより対象を絞ったアプローチが望まれる。

Lonardo A, et al, Adv Ther. 2021:38,2130-58

本日のまとめ

- 脂肪肝が問題となるのは、肝臓において**肝硬変**や**肝がん**につながる可能性があり、**心筋梗塞**や**脳梗塞**などの**心血管疾患の危険が増加**するため。
- 脂肪肝には、**アルコール摂取量での分類**があり、青森県は、飲酒量が多く、肝癌の増加につながっている可能性が高い。
- 治療は**食事**、**運動**による**体重コントロールが中心。セマグルチド**は**肝線維化進行例（F2、F3）**に適応がある。その他、基礎疾患(糖尿病)の治療が基本となっている。
- **GLP-1製剤**、**甲状腺受容体β作動薬**の効果が証明されており、今後の将来的に国内での普及していくと考えられる。

