

MASLD(脂肪肝)総説, NEJM, Aug.14, 2025

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2025.9

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Review Article

付けたり:医師の武勇伝、溺死体？石和温泉、内田百閒東京焼尽、
太平記長崎二郎高重、映画 MASH(移動陸軍外科病院)、スパルタのおじさん、
徒然草酒の害、下僕に酒、テルモピレーの戦い、ヘロトス歴史、ペリユー島玉砕、
石鹼を作ろう、クリーニングに馬尿・人尿、洗髪に米のとぎ汁、東京大空襲、
帝都防衛厚木航空隊、夜間戦闘機月光

著者

•Giovanni Targher, M.D.

Department of Medicine, University of Verona, Metabolic Diseases Research Unit,
IRCCS, Sacro Cuore Don Calabria Hospital, Negrar di Valpolicella, Italy

•Luca Valenti, M.D., Department of Pathophysiology and Transplantation,
University of Milan, Italy, Department of Precision Medicine, Biological Resource
Center Unit, Fondazione, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan

•Christopher D. Byrne, M.B., Ch.B.

National Institute for Health and Care Research, Southampton Biomedical
Research Centre, University Hospital, Southampton, United Kingdom

NEJM, Aug.14, 2025 に MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver
Disease) の総説がありました。著者はイタリア、英国の医師達です。

この数年で脂肪肝に大変大きな breakthrough (ブレイクスルー) が起こりました。

NEJM, Aug.14, 2025 MASLD 総説、最重要点は下記 11 点です。

- ① 脂肪肝は肥満 or 2 型 DM が前提。アルコール量により MASLD → MetALD → ALD の 3 分類。
- ② MASLD は世界人口の 38% に存在！肝癌、肝外の癌、CKD、心不全/Af、DM が増加。
- ③ 診断: 脂肪肝 + (BMI ≥ 23, FBG > 101, A1c ≥ 5.7, BP ≥ 130/85, TG ≥ 150, HDL 男 < 38.7 / 女 < 50.3)
- ④ 脂肪肝は FIB-4 計算、≥ 1.30 は ≥ F2 で「at-risk MASH」。ELF, elastography, MRI を。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](https://www.fib-4-index.com/)

- ⑤ 線維化は超音波 Fibroscan または MRI の MRE で測定か生検。

- ⑥ アルコール → アセトアルデヒド (二日酔い) → 酢酸 → 水 + CO₂。アルコールは脂肪 β 酸化阻害、肝で TG 蓄積。
- ⑦ 油を胆汁酸 (石鹼) で分散、ミセル形成で水溶性とし lipase で分解、腸管壁でカイロミクロンに。
- ⑧ TG → 脂肪酸 → ミトコンドリアでアシル CoA を β 酸化 → アセチル CoA → TCA で ATP に。脂肪 9Kcal/g。
- ⑨ 肝内の毒性脂質 (toxic lipid) がストレス経路活性化し線維化起こす。
- ⑩ ≥ F2, VCTE ≥ 8.0kPa, MRE ≥ 3.1kPa, ELF ≥ 10.5 で Resmetirom, semaglutide, マンジヤロ考慮。
- ⑪ アクトス、フォシーガで線維化 ↓ MASH 改善、アクトスは体重 ↑、FGF21analogue で MASH 改善。

従来理解しにくかった脂肪肝の分類が 2023 年に変更となり大変わかりやすくなりました。
また 2024 年 3 月、脂肪肝に対する新薬「resmetirom」(経口 thyroid hormone receptor beta-selective agonist、米国商品名 Rezdiffra、国内未)が登場、米国で承認され治療可能な疾患となってきました。また従来のインクレチン製剤(マンジャロ、オゼンピックなど)や SGLT2(フォシーガ)、PPAR γ agonist(アクトス)に加え新たに FGF21 Analogues(国内未)も加わり選択肢が増えました。

また MASLD で炎症が起こり MASH(Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis, -itis は炎症)となって治療対象となるのを「at-risk MASH」と言います。「脂肪肝を診たらまずは Fib-4 を計算」して線維化の見当をつけます。

2, 3 年前まで小生どうも脂肪肝がよくわかりませんでした。
アルコール性脂肪肝も非アルコール性脂肪肝(糖尿病、肥満による)も病的には全く同じで区別がつきません。それならなぜ dichotomy(二項対立)で区別しなければならないのかが、小生ずっとわからなかったのです。

なお下記, the Lancet, Nov.2, 2024 にも脂肪肝のセミナーがありました。併せてお読みください。
[conference_2024_23.pdf](#)
今回の総説では resmetirom について更に詳述されています。

1. 脂肪肝は肥満 or 2 型 DM が前提。アルコール量により MASLD→MetALD→ALD の 3 分類。

知り合いの医師が肝硬変患者に飲酒量を聞いたところ自分の方がよっぽど多かったとのことでした。研修医時代、彼が深夜、医師寮の風呂で泥酔していたところ、管理人のおばさんが発見して、てっきり土座衛門(溺死体)と思い込み、階段を這って上がってきて「〇〇先生が、〇〇先生が・・・」と他の医師のドアを叩いたことがありました。
外科のオーベンが「〇〇、起きろ！」と頭をひっぱたいたところ、ようやく目を覚ましました。

この数年で脂肪肝の名称が目まぐるしく変更されてきました。
そして最終的に 2023 年の変更で大変わかりやすくなりました。
すなわち原因が何であれ脂肪肝(steatotic liver disease)があることが出発点であり、これは全体を包含する傘の概念(umbrella term)です。

そして脂肪肝は肥満、糖尿病が前提にあることは当たり前で、その上で酒をどのくらい喰らっているかで MASLD(アルコール摂取女 $\leq 20\text{g}$ 、男 $\leq 30\text{g/日}$ 、後述)、MetALD(アルコール女 20-50g、男 30-60g/日)、ALD(アルコール女 $\geq 50\text{g}$ 、男 $\geq 60\text{g/日}$)の 3 つに分けるのです。
また「fatty(太った)」は stigma(汚名、差別)につながる事情もあり、2023 年に 脂肪肝は fatty liver でなく steatotic liver disease とすることになりました。
ギリシャ語の「 $\sigma \tau \epsilon \alpha \rho$ (stéar)」は脂肪を意味します。

丁度昔、精神分裂病が患者さんに失礼だということで統合失調症に変更になったようなものです。家内は統合失調症って自分が男か女かわからないことを言うのかと思っていたそうです。

脂肪肝 (steatotic liver disease) は次の4つに分けます。これは多くの関係者 (multi-stakeholder) の 2023 年のコンセンサスによるもので 75 学会が合意しています。

本日のこの総説は一番軽症の MASLD に関してです。なお MASLD が炎症 (-itis) → 線維化を起こした時を MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, 「-itis は炎症」) と言います。

MASLD、MASH は従来の NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease)、NASH (non-alcoholic steatohepatitis) にだいたい相当します。

なお下記で「CMRFs (cardiometabolic risk factors) とは肥満、2 型糖尿病のこと」です。

【脂肪肝を 4 つに分ける。2023 年】

● 1) MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)、

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、

最低 1 つの CMRF (cardiometabolic risk factors: 肥満、2 型 DM のこと) + アルコール消費女 20g、男 30g/日以下。アルコール 20g はビール 500ml、30g はビール 750ml (後述)。

● 2) MetALD (Metabolic and alcohol-related liver disease)

代謝機能障害アルコール関連肝疾患

最低 1 つの CMRF + アルコール消費女 20–50g/日、男 30–60g/日

これは新たな分類で MASLD と ALD の間のものを言います。

● 3) ALD (alcohol-related liver disease)

アルコール関連肝疾患、

最低 1 つの CMRF + アルコール消費女 > 50g/日、男 > 60g/日、ビールで女 1L、男性 1.5L。

なお、脂肪肝でありながら CMRFs (肥満、2 型 DM) が無くてアルコール女 20g (ビール 500ml)、男 30g (ビール 750ml) 以上は ALD とします。

● 4) 稀な原因による脂肪肝、Rare cause of liver steatosis: 薬剤など

脂肪肝を起こす薬剤はステロイド、amoxicillin-clavulanate (オーグメンチン)、tetracycline, NSAIDs, メトホルミン、避妊薬、methotrexate, tamoxifen (ノルバデックス、抗エストロゲン)、amiodarone (アンカロン)、SSRI (レキサプロ、ジェイゾロフト、パキシル、デプロメール)、アムホテリシン B など。SSRI で脂肪肝が起こるとは知らなかったあ。

アルコール女 20g、男 30g と言われてもさっぱりわかりません。

適量飲酒のアルコール量の女性 20g/日、男性 30g/日とは次のような量です。

なおアルコール 20g をアルコール 1 単位と言います。

「適量飲酒のアルコール女 20g、男 30g はビールか日本酒で覚えると簡単です。適量飲酒は女はビール 500ml 缶 1 本、男は 1.5 本。日本酒は日本酒は女 1 合、男 1.5 合」です。

森鷗外の独逸日記によると鷗外は明治 17 年から 21 年(22 歳から 26 歳)までドイツに留学しました。鷗外にはビールは 1.5L が限界でしたが、同僚はなんと 12L 位飲み「其量驚く可し」と『独逸日記』に書いています。文京区の森鷗外記念館には鷗外が 24 歳の誕生日に上司ヴァルヘルム・ロートが プレゼントしたビールジョッキが展示されています

【適量飲酒の上限、アルコール量男性 30g/日、女性 20g/日】

- ビール 男 750ml、女 500ml
- 日本酒 男 1.5 合(270ml)、女 1 合(180ml)
- 焼酎 男 0.9 合(165ml)、女 0.6 合(110ml)
- ウイスキー 男 90ml、女 60ml
- ワイン 男 270ml、女 180ml (日本酒と同じですね。男はワイン 1.5 合、女 1 合です！)
- チューハイ 男 750ml、女 500ml (ビールと同じですね) チューハイは焼酎ベースに炭酸水等追加。

なおビール大瓶は 633ml、中瓶は 500ml です。

皆様、胸に手を当てて、上記の表をよーく御覧(ごろう)じろ。警告文として居間に貼っておくとよいと思います。

警告文と言えは以前、某医大のトイレに入ったところ、「1歩前進して用を足すこと。医局長」と書いてあり、その下にボールペンで「俺はそんなこと言ってないけど、皆守ってね」と書いてありました。

まとめますと脂肪肝は肥満または 2 型 DM、高コレステロール等があることはあたりまえでアルコールをどのくらい喰らっているかで MASLD(アルコール量女<20g/日、男<30g/日)→MetALD(女 20-50g、男 30-60g)→ALD(女≥50g、男≥60g)の3つに分類します。

なお「肥満、2 型 DM が無くて脂肪肝の時」はアルコール量女≥20g、男≥30gでも ALD とします。

なおこれ以外に薬剤による脂肪肝もあります。

2. MASLD は世界人口の 38%に存在！肝臓、肝外の癌、CKD、心不全/Af、DM が増加。

前記の医師が小病院の病院旅行で山梨県の石和(いさわ)温泉に到着、早速街に繰り出して数人でさんざん飲み、いざホテルに帰ろうとして全員がホテルの名を確認してなかったことに気付きました。ホテルの名前も、いったいどこにホテルがあったのかも思い出せません。「あの一、私達のホテルはどこでしょうか？」と町の人に聞きながらやっと帰り着いたとのことでした。

MASLD は最も一般的な慢性肝疾患であり世界の成人のなんと 38%に存在するのだそうです！
MASLD が肝硬変や肝細胞癌まで至るのは少数(20/1000 人年)ですが疾患人口が多いので
重大です。MASH が肝硬変に悪化するのは 1－10%/年、肝硬変から肝細胞癌が発生する
のは 0.5-2.5%/年、MASH からいきなり肝細胞癌発生は 0.01-0.2%です。

驚くのは肝硬変から MASH に「改善」するのが 1-10%/年あると言うのです。
MASH が脂肪肝に改善するのは 5-10%/年、脂肪肝が健康肝に改善は 2-18%/年です。
156 ヶ研究で、180 万人の 2 型糖尿病患者で MASLD は 65% (95%CI, 62-68)に見られ
MASH は 32% (95%CI,17-51)にあるとのことです。

腹部エコーで患者さんに「脂肪肝がありますよ」と言うと「あつ、そうですか。あははは」
と笑う方が多いのですが、この総説によると「脂肪肝は全く笑いごとではない！」と
いうのです。MASLD があると肝硬変、肝癌だけでなく「肝臓外の癌」、心血管疾患、
糖尿病などが軒並み増加するのです。下記の驚きの発生率を御覧あれ！

【成人 MASLD がある時の合併症リスク】

- ・心不全 1.5 倍
- ・心房細動 1.2 倍
- ・慢性腎疾患 (stage $\geq$ 3:eGFR30-59) 1.5 倍
- ・「肝臓外の癌」 1.5 倍
- ・肝硬変または肝細胞癌 2－10 倍

【肝臓または肝臓外の合併症】

- ・心血管疾患、心不全、心房細動
- ・2 型糖尿病
- ・肝臓以外の癌(大腸直腸癌など)
- ・慢性腎疾患 (Stage $\geq$ 3:eGFR30-59)
- ・肝硬変または肝細胞癌

64 観察研究で MASLD 患者で肝細胞癌発生は 1.25/1000 人年、MASLD 関連肝硬変患者で
肝細胞癌発生は 20/1000 人年です。MASLD は肝硬変と肝細胞癌を起こしますが、
肝細胞癌発生は線維化と肝硬変の進行度によります。

現在 MASLD では心臓疾患だけでなく慢性腎疾患や肝臓外の癌発生を起こす覆せぬ
証拠 (inconvertible evidence) があります。

「MASLD 患者の死亡原因で多いのは心血管疾患」であり、また MASLD は「新規 2 型
糖尿病のリスク因子」で発生は 2.2 倍、肝疾患が進行した場合は 3.4 倍となります。
MASLD は非致死的心血管疾患リスクが 1.5 倍、線維化が進んで重症肝疾患になると 2.5 倍
になり肝臓以外の癌も 1.2 倍から 1.5 倍となります。

まとめますと MASLD は世界人口の 38%に存在します。肝癌、肝外の癌、CKD、
心不全/Af、DM 等が増加します。「脂肪肝は笑いごとではない」のです！

3. 診断:脂肪肝+(BMI $\geq$ 23,FBG $>$ 101,A1c $\geq$ 5.7,BP $\geq$ 130/85,TG $\geq$ 150,HDL 男 $<$ 38.7/女 $<$ 50.3)

小生、内田百閒(ひゃっけん)の随筆が大好きです。百閒は岡山市の後楽園のすぐ近く、酒造りの家の生まれで岡山第六高校(現朝日高校)卒後、東京帝大で独逸(ドイツ)文学を専攻、漱石の門弟となりました。東京大空襲で焼け出されて二畳位の小屋で妻と二人暮らしの時ですえ酒の調達を最優先しています。百鬼園戦後日記を読むと出版社から原稿料を前借りして酒代に充てています。

内田百閒の「東京焼尽」によりますと空襲で麴町(千鳥ヶ淵から上智大学の辺り)の自宅が炎に包まれ百閒は飲み残した1合の酒を一升瓶のまま持って避難します。火の手が迫る中でも「これだけはいくら手がふさがっていても捨てていくわけにはいかない」とのことでした。そして逃げる途中、ポケットに入れていた小さなコップに妻が酒を注ぎ道端で一杯飲んでいきます。「残り1合は、こんなにうまい酒はないと思った」とのことです。極限状況で酒を味わう百閒の感性が伝わります。

成人 MASLD の診断クライテリアは脂肪肝に加えて心臓血管・代謝疾患の要素 5 つの内1つ以上がある時を言います。

【成人 MASLD の診断クライテリア】脂肪肝に加えて下記メタボ症状6つのうち1つ以上がある。

- i) BMI $\geq$ 25(アジア人は $\geq$ 23)、男性腹囲 $\geq$ 94 cm(アジア人は $\geq$ 90 cm)、女性腹囲 $\geq$ 80 cm。
- ii) 空腹時血糖 $>$ 101 mg/dL(5.6mmol/L)、A1c $\geq$ 5.7%、糖尿病の存在。
- iii) HbA1c $\geq$ 5.7%(39mmol/L)または確立した2型糖尿病、またはその治療中。
- iv) 血圧 $\geq$ 130/85 または高血圧治療中。
- v) 中性脂肪(TG: triglycerides) $\geq$ 150 mg/dL(1.70mmol/L) または TG 治療中。
- vi) HDLchol: 男性 $<$ 38.7mg/dL(1.0mmol/L)、女性 $<$ 50.3mg/dL(1.3mmol/L)

まとめますと MASLD の診断は、脂肪肝+心臓血管・代謝疾患の要素6つの内1つ以上がある時を言います。即ち、BMI $\geq$ 23,FBG $>$ 101,A1c $\geq$ 5.7,BP $\geq$ 130/85,TG $\geq$ 150,HDL 男 $<$ 38.7/女 $<$ 50.3 です。

4. 脂肪肝は FIB-4 計算、 $\geq$ 1.30 は $\geq$ F2 で「at-risk MASH」。ELF,elastography,MRI を。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

極限の中での酒というと太平記第十巻「高時一門已下(いげ)東勝寺にて自害の事」を思い出します。鎌倉に新田義貞の兵、数十万騎が押し寄せ北条高時一門は東勝寺に立て籠もります。北条側の長崎二郎高重は旗や笠印を棄て軽装になり兎鶏(とけい)という名馬に乗り150騎の兵を従え新田義貞1人に狙いを定めて新田勢に紛れ込むのですが結局失敗し、8騎となって東勝寺に戻ります。

そして走り回って「早々御自害候へ。高重まづ仕(つかまつ)って手本に見せ進(まい)らせん」と言って杯を取って三度傾け評定衆(裁判官)の道準(どうじゅん)に「思ひさし申すぞ(相手を決めて酒を注ぐこと)。これを肴(さかな)にし給へ」と言って刀で腹を 左の脇から右へ切り、腸を手繰り出して前向きに伏します。道準は杯を取って「あはれ肴や。いかなる下戸なりともここを飲まぬ者はあらじ」と戯れて同じく腹を斬ります。それを見て諏訪入道直性(じきしょう)「今より後は皆これを送り肴に仕るべし」と十文字に腹を斬ります。

15 歳の長崎新左エ門は腹を切らずにいた祖父の肘を切った後、その刀で自分の腹を切り祖父を取って引き伏せてその上に重なって伏します。これを切っ掛けとして総勢 870 人が我先にと割腹、屋敷に火を放ち炎の中に飛び込んだのです。

(太平記第十巻 高時一門已下(いげ) 東勝寺にて自害の事)

現在この北条氏の壮絶な最期の地、鎌倉、東勝寺跡地に立つと鬱蒼と青草が生い茂っていて静かな周囲の林からは蟬の音が響くだけです。すぐ北側に北条高時のやぐら(洞窟の墓)があります。しみじみ「国破れて山河あり 城春にして草木深し」を思い出します。

【まず Fib-4 の計算】

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

これを診察室のパソコンに入れておきましょう。

肥満、2型糖尿病や肝酵素の上昇した MASLD の場合、まず最初に Fibrosis-4 index で線維化の程度を計算します。Fib-4 は年齢、AST (GOT)、ALT (GPT)、血小板数の 4 変数から肝臓の線維化を推定するものです。なお「Fib-4 は線維化の暫定診断」であって確定診断ではありません。

小生、脂肪肝の患者さんには必ず Fib-4 を計算して見せています。先日、外来で一日ビール 350ml を 3 本以上飲む(女性の適量はビール ≤ 500ml)という女性の Fib-4 を計算したところ 2 以上あって途端に顔色が変わりました。これを見せることは compliance (規則に従うこと) に絶大な効果があります。

線維化 F2 以上の MASH はどんな原因であれ死亡、肝臓関連合併症の強い予測因子なので、「at-risk MASH」といいます。これは Fib-4 で 1.30-2.67 以上の時 (F2) です。F2 から非代償性肝硬変になるまで 19-20 年です。「at-risk MASH」という言葉を覚えましょう。

● Fib-4 < 1.30: 線維化低度 (線維化 F0-F1) → 非専門家に任せ 1-3 年毎再検査。

F0、F1 から非代償性肝硬変になるまで 30-35 年。

健康な肝から 5%/年が脂肪肝に悪化。

脂肪肝から健康肝に「改善」するのは 2-18%/年。

●Fib-4 1.30-2.67 : 線維化中等度 (F2) : 「at-risk MASH」!

F2 から非代償性肝硬変になるまで 19-20 年。

脂肪肝から MASH に悪化するのは 7-35%/年。

MASH から脂肪肝に「改善」するのは 5-10%/年。

Elastography (VCTE: vibration-controlled transient elastography)、Enhanced

Liver Fibrosis (ELF) test、生検など推奨。減量、2 型糖尿病治療、ライフスタイル改善を。

2024 年の MASLD のヨーロッパガイドラインでは減量、GLP-1 治療、1 年以内に再評価を推奨。

●Fib-4>2.67 : 線維化高度 (F3, F4) → 肝硬変、肝細胞癌リスク高く肝臓専門家に紹介。

F3 から非代償性肝硬変に悪化するまで 5-6 年。

MASH から肝硬変に悪化する確率は 1-10%/年、

肝硬変から肝細胞癌の発生確率は 0.5-2.5%/年、

MASH から肝細胞癌の発生確率は 0.01-0.2%/年。

肝硬変から MASH に「改善」するのは 1-10%/年。

Fib-4>1.3 以上の時は後述の ELF score やエコーの Fibroscan、MRI の MRE 等を測定し、
生活スタイルへの介入、薬剤使用の考慮、重度肥満の場合は bariatric surgery を考慮します。

肝臓の線維化の程度は次のように分類します。

【線維化分類: F2 以上で治療介入開始】

F0: 線維化なし、Fib-4 < 1.30、MRE (magnetic resonance elastography) < 2.5

F1: 類洞周囲線維化または門脈域線維化、Fib-4 < 1.30、MRE < 2.5

F2: 類洞周囲線維化 + 門脈域線維化、Fib-4 : 1.30-2.67、MRE 2.5-3.5

F3: 中隔性線維化 + 架橋性線維化、Fib-4 > 2.67、MRE 3.5-4.5

F4: 肝硬変 (cirrhosis)、Fib-4 > 2.67、MRE ≥ 4.5

【ELF-test (Enhanced Liver Fibrosis test)、≥10.5 が重症のカットオフ値】

ELF-test は脂肪肝 (特に MASH や MASLD) などの慢性肝疾患における肝線維化の進行度
を評価する非侵襲的な血液検査です。「肝生検の代替」として注目されていますが国内では
大学病院位で、SRL 社、BML 社でも見当たりません。2026 年から日本でも MASH 患者
向けに限定的に保険適用されるかもしれません。2025 年現在では Fibroscan
(保険適用)、MRE、肝生検で判断するようです。

ELF-test は次の 3 つの線維化関連バイオマーカーを測定します。

●ヒアルロン酸 (HA) : 細胞外マトリックスの線維化進行、門脈圧亢進と相関

●PI IIINP (プロコラーゲン III アミノ末端ペプチド) : III 型コラーゲン合成指標、活動性線維化反映
プロコラーゲン III が合成される時、N 末端と C 末端のプロペプチドが切断、この時 N 末端
から切り出されるのが PI III NP。

●TIMP-1 (組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1) : MMP によるコラーゲン分解を抑制し線維化持続。
コラーゲン分解する MMP (matrix metalloproteinase) を抑制する阻害因子で線維化進行

これらを統合することで、肝線維化の程度(F0～F4)を数値化し、肝硬変や肝がんへの進展リスクを予測できます。ELF $\geq$ 10.5が重症のカットオフ値。

- ELF スコア 9.8 未満:低リスク → 経過観察可能
 - 9.8～11.3:中等度線維化(F2～F3) → 治療介入や追加検査を検討
 - 11.3 以上:高度線維化(F4) → 肝硬変リスク高、精密検査・治療強化
- 特に FIB-4 index で中間リスクと判定された症例に対して、ELF スコアを併用することで肝生検の回避率が約 40%向上したという報告もあります。

まとめますと脂肪肝は FIB-4 計算、 ≥ 1.30 は $\geq$ F2 で「at-risk MASH」。ELF, elastography,MRI を行います。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

5. 線維化は超音波 VCTE($\geq 8\text{kPa}$ 治療開始)or MRE($\geq 3.1\text{kPa}$ 治療開始)or 生検。

「MASH(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, -itis は炎症)」というと小生、研修医の頃見た米国映画 MASH (Mobile Army Medical Hospital,移動陸軍外科病院、1970)を思い出します。

朝鮮戦争(1950－53)の悲惨さを背景に、軍医たちの人間味とユーモア、そして反抗精神を描いた作品で、医療現場の狂騒とブラックユーモアが融合しています。手術現場に上官が軍服を着て入ってきて軍医が血相を変えて「出ていけ！」と怒鳴ります。

[『M★A★S★H マッシュ』予告編](#)

小生 1975 年にギリシャを旅行した時、スパルタを訪れました。

ギリシャは朝鮮戦争に国連軍として参加しています。スパルタのレオニダス王の像はバスケットコートの前にありました。台座に Μολὼν λαβέ (モローン ラベ:欲しければ取れ)と書いてあります。これはペルシア戦争でケセルセス大王の降伏勧告にレオニダスが答えた言葉です。

このレオニダス像の前で朝鮮戦争に参加したというおじさん一家に話しかけられました。戦争中、休暇で日本を訪れたというのです。

「京都から来たか、高崎から来たか？(何でそんなにピンポイント?)」と聞かれました。

「どうぶ」とか「かちようび(火曜日)」とか知っている日本語を教えてくださいました。

東京駅北口の広場に Αγάπη (アガペー、愛)と書いた像があるとかで確かに郵便局の前にあります。1976 年の春休みに友人と韓国を訪れた時、釜山に朝鮮戦争に参加した国連軍の墓地がありその一面にギリシャ軍の墓地もあって参拝してきました。

Fibroscan は超音波と振動を組み合わせる肝臓に伝えその伝播速度から肝臓の硬さを測定します。VCTE(Vibration Controlled Transient Elastography)と言います。

肝臓が軟らかいと超音波はゆっくり伝播し、硬いと速く伝播します。

線維化の程度は kPa で表示し $\leq 5\text{kPa}$ が正常です。

<https://www.youtube.com/watch?v=dPLxfuwM4wY>

Fibroscan チュートリアル

【Fibroscan による VCTE での肝臓線維化ステージ別カットオフ値:8kPa 以上(F2)で治療開始】

VCTE とは Vibration Controlled Transient Elastography

F0-F1(軽度)肝硬度<7.0kPa

F2(中等度) 肝硬度 $\geq$ 7.0kPa (8kPa 以上で治療開始)

F3(高度) 肝硬度 $\geq$ 9.5kPa

F4(肝硬変) 肝硬度 $\geq$ 12.5kPa

【MRI を用いた MRE (Magnetic Resonance Elastography) $\geq$ 3.1kPa が F2 で治療開始】

一方、MRI を用いた MRE (Magnetic Resonance Elastography)は肝臓に 60–200Hz の低周波振動(専用振動子を使う)を与えて波の伝搬パターンを MRI で捕らえます。組織の硬さを弾性率マップ kPa で数値化します。国内でも大病院にはあるようです。

2024 年 4 月より先進医療 B で保険診療に指定され 3 割負担で 15,000 円位です。

2026 年から通常保健収載審査予定です。

線維化 F1-F4 に応じた弾性率のカットオフ値があります。

これは、ずり弾性率(shear stiffness)を測定しており肝臓の密度を約 1g/cm³と仮定し、振動周波数(通常 60Hz)と波長から剛性率 μ を算出。これは肝生検の代替として高い感度・特異度を持つとされます。

【MRI による肝臓線維化ステージ別カットオフ値: $\geq$ 3.1kPa で F2 で治療開始】

下記の値は MRE(Magnetic Resonance Elastography)で得られた肝弾性率と肝生検による病理診断の比較で得られたもので F3 以上の診断で感度 80%、特異度 100%です。

超音波による硬度と kPa の値が異なりますので注意が必要です。

MRE $\geq$ 3.1kPa は

- F0-F1<2.5kPa
- F2 2.5-3.5kPa($\geq$ 3.1kPa で治療開始)
- F3 3.5-4.5kPa
- F4 >4.5kPa(肝硬変)

まとめますと線維化精査は超音波 Fibroscan または MRI の MRE で測定か生検を行います。

6. アルコール→アセトアルデヒド(二日酔い)→酢酸→水+CO₂。アルコールは脂肪 β 酸化阻害、肝で TG 蓄積。

吉田兼好の「徒然草」175 段は酒の害の特集です。

「ひきとどめて、すずろに(漫然と)飲ませつれば、うるはしき人も、忽(たちまち)に狂人となりて痴(をこ)がましく、息災なる人も、目の前に大事の病者となりて、前後も

知らず倒れ伏す。・・明るく日まで頭痛く物食はず、呻吟(によ)ひ臥し、生を隔てたるやうにして昨日の事覚えず」とアルコールが分解されてのアセトアルデヒドによる二日酔いの様子を詳細に描いています。

徒然草 87 段では「下部(下僕)に酒飲ます事は心すべきことなり」で京都宇治の下僕が僧の迎えに馬を連れていったところ僧が酒を振舞ったのです。僧は木幡(こばた、放火された京都アニメーションの近く)のあたりで兵士を引き連れた一行に出会い、この下僕が「日暮れたる山中に怪しきぞ、止まり候へ」と叫びいきなり刀を抜いたのです。兵士達もみな刀を抜き、僧は仰天して「現(うつ)し心なく酔ひたる者に候ふ。まげて許し給はらん」と平謝りし兵士たちは嘲ります。

しかしこの下僕は逆上し「己れ酔ひたる事侍らず」とこの僧を斬りこの僧は重傷を負ったのです。アルコールは肝で ADH(アルコール脱水素酵素)によりアセトアルデヒド(二日酔い、頭痛の原因)に分解、さらに ALDH(アルデヒド脱水酵素)により酢酸へ変換され酢酸は最終的に水と二酸化炭素に分解されます。なお ALDH2 は酵素活性が低くすぐアセトアルデヒドが貯まり顔が赤くなります。徒然草の下僕は ALDH2 遺伝子変異だったのでしょう。ALDH2 は東アジア人に特異的でヨーロッパでは見られないようです。

そうは言いながらも兼好は「月の夜、雪の朝、花の本にても心のどかに物語し盃出だしたる、万の興を添ふるわざなり」と酒の楽しさも描いています。

「アセトアルデヒドは脂肪分解する PPAR- α (PPAR- γ 抑制がアクス)を抑制し脂肪酸が中性脂肪として肝に蓄積」されます。またアルコールは肝内で SREBP-1c という脂肪酸合成酵素活性を高め脂肪酸が分解されにくくなります。またアルコールは AMPK (AMP-activated protein kinase)を低下させ脂肪酸の β 酸化を抑制します。

また酢酸はアセチル CoA に変わりオキサロ酢酸と縮合して TCA 回路に入りクエン酸になりますが、もし栄養不良の場合はオキサロ酢酸が足りなくて TCA 回路に入れず押し戻して「アセチル CoA から脂肪酸合成」が起こります。脂肪酸からアセチル CoA ができますが逆も可能なのです。以上により中性脂肪が肝臓内に蓄積します。

短距離走は息を止めても走れます。これは酸素不要の嫌氣的解糖(Embden Meyerhof 回路:グルコースが最終的にピルビン酸→アセチル CoA になる)による ATP(2分子産生)によります。一方、長距離走で筋肉を動かすには嫌氣的解糖の 2 分子 ATP では全く足りません。酸素があればピルビン酸はアセチル CoA となり TCA 回路による好氣的解糖で効率的に ATP(24 分子)を産生できます。

TCA サイクル(クエン酸回路)は「オキアサコフリン」と覚えるのでした。即ちアセチル CoA は「オキアサコフリン」、オキサロ酢酸 と縮合してクエン酸→イソクエン酸→ α -ケトグルタル酸→サクシニル CoA→コハク酸→フマル酸→リンゴ酸→そして オキサロ酢酸に戻って 1 周し ATP24 分子のエネルギーを産出します。

[クエン酸回路 - Wikipedia](#)

(TCA 回路)

まとめますとアルコール代謝は、アルコール→アセトアルデヒド(二日酔い)→酢酸→水+CO₂。アルコールは脂肪のβ酸化を阻害し肝でTGが蓄積します。

7. 油を胆汁酸(石鹼)で分散、ミセル形成で水溶性とし lipase で分解、腸管壁でカイロミクロンに。

スパルタのレオニダス王と言えば、学生の時、リンガフォンで現代ギリシャ語を1年勉強して、ギリシャを2週間ほど旅行しギリシャ中部のテルモピレー古戦場を訪れました。

ペルシャ軍のケルクセス王とギリシャ連合軍との激戦地です。古代、険しい山岳の麓まで海が迫っており海岸の狭い間道にギリシャ軍は陣を敷きます。現在海は数 km 後退しています。

ペルシャ軍は正面攻撃に手を焼き山岳の裏道を迂回してギリシャ軍を挟み撃ちにしようとします。最早全滅が免れぬことを知りスパルタ王レオニダスは他の全ギリシャ同盟軍に撤退を命じ、スパルタ軍300名だけが残ります。

占師は暁とともに死の至ることを告げスパルタ兵たちは髪を梳かします。死を賭したとき彼らは髪を整えました。ペルシア正面軍は午前10時頃攻撃を開始します。

スパルタ軍は死出の旅路に出で立つ覚悟を定めはるか前方まで出撃します。弓矢で空が暗くなる位だったと言います。迂回軍の来着を知るに及んで再び狭隘な地点まで退きます。

もはや死の免れぬことを熟知していたスパルタ軍は危険なものかは、憑かれたかの如く己の持つ最大限を発揮して戦いました。刀が折れると、素手、歯を用いてまで防戦に努め全員が戦死したのです。(ヘロドトス 歴史)

小山に有名な石碑が現在もあり深く感動し書き写しました。石碑のある丘から北西のケルクセス王の布陣した辺りを眺めながら、真の男らしさって自己犠牲だよなあとつくづく思いました。下記の古代ギリシャ語の碑文はギリシア人には常識と見えて近くのラミアの駅では駅員さん達が朗々と読み上げ現代語に直してくれました。

「行く人よ ラケタイモン(スパルタ)の国びとに ゆき伝えてよ。

この里に御身らが言のままに 我ら死にきと」

ὦ ξέειν', ἀγγέλλειν Λακεδαιμόνιοις ὅτι τέθεικε
οἱ ξένοι ἀνὰ τὴν ἑλπίδα τὴν ἐν τῇ πόλει
καί μιν θάνατον ῥήμασι περὶ θόμην οἱ.
キメサ(我々がここに眠る事) テイス キノン リマスィ ビソメニ(彼らの命令に従って)

油と水は混ざりません。水の上に油が浮き水と油の境界を「界面」と言います。

脂っこいものを食べた時、小腸から中性脂肪を吸収するに界面活性剤(胆汁)で脂肪を小さく分散させて水溶性としリパーゼで脂肪を分解する必要があります。

胆汁酸は界面活性剤で石鹼と同じです。胆汁酸を石鹼の代用とすることもできます。

では石鹼はどのようにして作られるのか、まず下記動画を是非御覧下さい。
サラダ油とアルカリ性の水酸化ナトリウム(苛性ソーダ、水と混ぜると焼ける様な(caustic)高熱を発するので苛性と言う。実験注意)を混ぜると石鹼ができます。
つまり油にアルカリを入れると石鹼とグリセリンになるのです。

[石けんを作ろう！／Let's Make Soap!](#)

でんじろう先生の石鹼を作ろう(youtube 3 分)

トリグリセリドは脂肪酸(カルボン酸, $-\text{COOH}$)とグリセロール(アルコール)のエステル($\text{R}'-\text{COO}-\text{R}'$)です。
パイナップルの匂いはエステルの酪酸メチル、バナナの匂いは蟻酸メチルです。

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されますがグリシン、タウリンの成分により「弱アルカリ」となり小腸内で油と反応して鹼化反応(saponification:sapo は soap と同じ)、ミセルを形成します。
鹼化反応(エステル加水分解)とは油とアルカリが反応して石鹼(脂肪酸ナトリウム)とグリセリンができることです。

まず小腸で、油が胆汁酸(アルカリ)と混ざると鹼化反応が起こり乳化(油が細かく分散)し膵液リパーゼが作用しやすくなります。

この脂肪酸塩(石鹼)は両親媒性(親水性+疎水性)です。

つまり片手が親水性、片手が疎水性の人が油と水をつなぎとめるのです。

疎水性側が油粒子に集まり油汚れを包み込み、親水性側は外側に向くので水溶性になります。
これをミセル(micelle)と言います。そして膵液のリパーゼでトリグリセリドを遊離脂肪酸とグリセロールに分解して腸管から取り込みます。

小生、石鹼のなかった時代、いったい油をどのようにして落としていたんだろうと不思議に思っていましたが木灰(炭酸カルウムが強いアルカリ性)を使っていたようです。

ぞっとしますがローマ時代、衣類のクリーニングで油落としには馬の尿や人尿を使っていたようです。

新鮮尿のアンモニア、 NH_3 は弱酸性から中性ですが発酵すると強アルカリ(Ph9-10)になります。

アルカリ尿は感染を疑うのです。ローマ時代、尿をタンクに貯めて発酵させました。

なんとこの尿を口腔のうがい液としても使ったようです。うー、絶対いやだ。

また古代から、動物脂肪と木灰(炭酸カルウム)を使って石鹼を作りました。

一方、平安時代、髪の毛の油を落とすには米のとぎ汁をつかいました。とぎ汁は弱酸性から中性ですが発酵が進むと弱アルカリ性になります。

源氏物語「東屋」の中で匂宮(におうの宮、源氏の孫)が宇治から連れてきた中の君を訪ねたとき丁度洗髪中でした。

「夕つ方、宮こなたに渡らせたまへれば、女君は御ゆする(泔、ゆする、洗髪)のほどなりけり」

昨年家内と京都宇治の源氏物語博物館を訪れました。宇治は源氏物語、宇治十帖の舞台です。
当時女性の髪の毛の長さは身丈ほどありましたから洗髪は大仕事で年に数回程度、吉日を選んで侍女の助けを借りて行ったようです。

胆汁酸が脂肪を細かく分散させると膵臓のリパーゼが脂肪にアクセスしやすくなります。
triglyceride は monoglyceride となり小腸壁細胞内に取り込まれて再度中性脂肪となりコレステロール
とも結合してカイロミクロン(chylomicron)となって肝臓に運ばれ肝細胞や皮下脂肪に中性脂肪
(TG, triglyceride)として蓄積されます。このとき短鎖、中鎖脂肪酸は静脈で、長鎖脂肪酸
はリンパ管→静脈角で静脈に入り肝臓へ運ばれます。
この精巧なしくみを創り上げた生物の進化にはつくづく感動します。

まとめますと油を胆汁酸(石鹸)で分散、ミセル形成で水溶性とし lipase で分解、腸管壁で
カイロミクロンにします。

8. TG→脂肪酸→ミトコンドリアでアシル CoA を β 酸化→アセチル CoA→TCA で ATP に。脂肪 9Kcal/g。

テルモピレーの碑文は下記の通りでした。
「行く人よ ラケダイモン(スパルタ)の国びとに ゆき伝えてよ。
この里に御身らが言のままに 我ら死にきと」

日本軍 1 万人、米兵 1700 人が戦死した太平洋のペリリュー島に 2015 年、上皇陛下、上皇后が
慰霊に参拝されました。ここにニッツ提督による石碑が立てられています。
明らかにテルモピレーの石碑を意識しており、死を賭して全滅した日本兵達への深い敬意を感じます。

“Visitors from around the world, tell of the brave and patriotic spirit with which
the Japanese soldiers fought and died to defend this island.”

(世界からの旅人よ、この島の防衛に勇敢、愛国的に戦い亡くなった日本兵達を
語り伝えよ)

脂肪は 1g 当り 9Kcal もありエネルギー貯蔵には最適です。中性脂肪の脂肪酸を β 酸化して
たくさんのアセチル CoA に変えこれを TCA に入れてエネルギー、ATP を得ます。
脂肪滴のリモデリングが障害されると VLDL (very-low-density lipoprotein) 分泌が減り
ミトコンドリアでの脂肪 β 酸化が障害されて肝疾患が進行、線維化、癌化していきます。

β 酸化とは脂肪からエネルギーを得る際、脂肪酸を分解してたくさんのアセチル CoA を作り
TCA 回路に入れることです。まず脂肪酸をアシル CoA (脂肪酸 + CoA) に変換して乗車券
として ミトコンドリア外膜を通過、さらにカルニチンを利用してアシルカルニチンになるとこれが特急券
となりミトコンドリア内膜を通過します。
その後、ミトコンドリア内で面倒なことに再度アシル CoA に変換され、これから初めて脂肪酸
のエネルギー代謝が始まります。

脂肪酸の右端のカルボキシル基(COOH)の左隣のCが α 位、その左隣のCを「 β 位」と
言います。この β 位で炭素鎖を2つずつ切断するのが「 β 酸化」でたくさんのアセチル CoA

ができます。これがなんと TCA 回路に運ばれてエネルギー(ATP)を得ます。
糖質と蛋白質は 4Kcal/g、脂肪は 9Kcal/g なので「エネルギーは脂肪で蓄積するのが一番効率的」です。脂肪 100g で 900Kcal も蓄積できるのです。

MASLD の 50%は遺伝が関連し脂質、脂肪滴の remodeling に干渉します。
PNPLA3 (phospholipase domain-containing 3 gene)は MASH で肝脂肪を蓄積します。
肝細胞内の脂肪滴蓄積は単なる無害の第三者 (innocent bystander) ではなく肝疾患の主ドライバーであり治療目標です。
遺伝因子による MASLD は更に肥満、インスリン抵抗性、アルコール、食事に影響を受けます。

まとめますと TG→脂肪酸→ミトコンドリアでアシル CoA を β 酸化→アセチル CoA→TCA で ATP としてエネルギーを得ます。脂肪 9Kcal/g でエネルギー蓄積に有用です。

9. 肝内の毒性脂質(toxic lipid)がストレス経路活性化し線維化起こす。

東京焼尽の東京大空襲と言えば小生のオーベンが学生の時、経験していました。曇りの日に B-29 爆撃機が大量の爆弾を落下させるとガラガラと凄いの音が街中に鳴り響いたとのことでした。B-29 爆撃機はサイパンのすぐ近くのテニアン島を発進し富士山を目印として駿河湾に入り富士山上空で向きを東京に変えました。西伊豆のおばあさんたちは駿河湾上空を大量の B-29 が飛行するのを目撃していました。途中レーダー攪乱のためのアルミ片(チャフ)を大量に散布したとのこと。また西伊豆から静岡、清水が空襲で燃えるのがよく見えたそうです。

帝都防衛厚木航空隊の通信兵だった方が患者さんにいました。モールス信号は今でも打てるとおっしゃっていました。厚木からは B-29 の迎撃に戦闘機零戦、雷電、斜め機銃を付けた夜間戦闘機隊の月光が迎撃しました。空襲による火事で下からは B-29 がよく見えます。これに下から忍び寄って斜め機銃で撃墜しました。

MASLD は特に内臓脂肪増加、インスリン抵抗性、代謝障害が進行のドライバーとなります。また一次性甲状腺機能低下症もリスクとなります。一方エストロゲンは一般に防御的に働きます。
食事による影響は果糖とアルコールはネガティブに働き地中海食はポジティブに働きます。
患者さんは果物のジュースの害を知らない人がほとんどです。ジュースにすると急激に血糖が上昇します。一方、果物まるごと食べると繊維が入るので血糖上昇は穏やかです。

MASLD の 30%は脂肪毒性に働き肝細胞障害、肝小葉(lobule)の炎症(MASH : Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis,)を起こしこれが肝線維化を進行させます。

「at-risk MASH(F2 以上の線維化)」は臨床トライアルでは治療適応です。
MASH 寛解、あるいは MASH の肝線維化を 1 段階引き下げることが新薬承認の際の二つのエンドポイントであり、減量と代謝障害の改善が目標です。
MASLD では細胞内に脂肪滴が蓄積しますが脂肪には不活性脂質 (inert lipid) と毒性脂質 (toxic lipid) があり後者がストレス経路を活性化します。

肝臓内の脂肪酸は以下の3つの経路で増加します。

- i) 脂肪組織でインスリン抵抗性により肝臓内に脂肪酸が流入
- ii) 肝臓内の脂肪合成
- iii) 食事中的カイロミクロンからの取り込み

まとめますと肝内の毒性脂質(toxic lipid)がストレス経路活性化し線維化起こします。

10. $\geq F2$, $VCTE \geq 8.0kPa$, $MRE \geq 3.1kPa$, $ELF \geq 10.5$ で Resmetirom, semaglutide, マンジヤロ考慮。

MASH + 線維化 $\geq F2$ の時、即ち $VCTE \geq 8.0kPa$, $MRE \geq 3.1kPa$, $ELF \geq 10.5$ で Resmetirom, semaglutide, マンジヤロ等による治療を考慮します。

【Resmetirom】

2024 年 3 月、FDA (Fuji Dream Airline でなく Food and Drug Administration) は resmetirom (経口 thyroid hormone receptor beta-selective agonist、米国での商品名 Rezdiffra) を肝硬変に至っていない中等度-進行性の肝線維化の治療に条件付きで許可しました。国内では 2025.9 現在未承認です。

[FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease | FDA](#)

この総説では resmetirom の RCT (randomized control trial) が示されました。

Phase 3 MAESTRO-NASH trial (NEJM2024) では 966 人の、生検で確認された MASH の stage 1, 2, 3 線維化患者に resmetirom (Rezdiffra) 80 mg または 100 mg を 52 週投与しました。両者ともに MASH で線維化を悪化させず軽減しプラセボより有効で MASH を最低 1 stage 改善しました。Resmetirom は血中 LDL、TG、lipoprotein 濃度を改善し内分泌的副作用はなく頻脈性不整脈もなく骨密度にも影響しませんでした。

Resmetirom で血中 free thyroxine (FT4) は 15–20% 減少、TSH と FT3 に影響はありません。

最も一般的な副作用は嘔気、下痢ですが一過性で軽度から中等度でした。

現在、phase 3 MAESTRO-NAFLD-OLE trial と MAESTRO-NASH-OUTCOMES trial が進行中です。

【GLP-1 receptor agonists (RA)、semaglutide (注射オゼンピック、経口リベルサス)】

GLP-1 receptor agonists (RA) と incretin-based receptor agonists は MASLD の軽減に有効です。

MASH 患者に GLP-1 受容体作動薬 semaglutide (注射オゼンピック、経口リベルサス) の皮下注 0.1mg, 0.2mg, 0.4 mg を 72 週投与、72 週目に体重は 0.4mg 群で 13% 減少、プラセボ群では 1.0% でした。しかし線維化の改善はありませんでした。副作用は許容範囲、軽度-中等度の消化器症状 (嘔気、下痢、便秘、嘔吐) がありました。

GLP-1 受容体作動薬の 11 RCT、phase 2 で 26 週後、MRI で線維化は悪化することなく脂肪肝は改善しました。1 stage 以上の線維化の改善はありませんでした。

GLP-1 で減量、インスリン抵抗性改善、A1c、血中脂肪値は改善しました。

ESSENCE trial phase3 では肥満成人かつ生検で MASH、中等-高度線維化と確定した 800 人で semaglutide(オゼンピック注射)2.4 mg/週でプラセボに比して MASH の組織学的寛解が見られ線維化悪化はありませんでした。二次エンドポイントで semaglutide 治療の 32.7%が MASH 改善、線維化減少し一方プラセボ群は 16.1%でした。

71 人の肥満、MASH、代償肝硬変患者で semaglutide 2.4mg/週で肝脂肪は減少しましたが MASH と線維化改善はありませんでした。

糖尿病患者で肝関連副作用を調べた GLP-1RA(receptor agonist)の長期後ろ向きコホート (retrospective cohort)では DPP-4 やその他の血糖降下薬に比べて、新規肝硬変発生リスクは低く、肝臓の非代償イベント、肝細胞癌も少なかったようです。

【GLP-1+GIP-RA、マンジヤロで体重↓、線維化下】

SYNERGY-NASH trial の phase2b(数十人-数百人でプラセボ対照群を含む RCT を行い統計的有意差を検出し Phase 3 の設計に直結する)190 では、MASH で中等-高度線維化の 190 人で tirzepatide(GLP-1 + GIP 受容体競合薬、マンジヤロ)を 5 mg、10 mg、15 mg、プラセボで週 1 回 52 週投与しました。いずれもプラセボに比して MASH は用量依存的に 44、56、62%改善し線維化は 55、51、51%改善し、15 mg群では体重は 15%減少しました。

血中脂質、A1c、インスリン抵抗性も改善し、副作用は胃腸障害で軽度から中等度でした。

【その他薬剤、国内未】

GLP-1-Glucagon Receptor Agonist の survodutide(国内未)でも用量依存性に MASH は 43－62%改善、線維化は 32－36%改善、副作用は頻脈で 20%が薬剤中止に至りました。

GLP-1-GIP-Glucagon Receptor Agonist の retatrutide(国内未)の 98 例の phase 2b trial で 4 つの用量 24 週で患者の 80%で肝脂肪は用量依存的に 43%から 82%減少し、48 週で 51 から 86%が脂肪肝寛解しました。副作用は軽度から中等度の消化管症状でした。

まとめますと 2024 年に FDA は resmetirom を脂肪肝治療に承認しました。

semaglutide(オゼンピック、セマグルチン)やその他 incretin-based polyagonists (マンジヤロ)は MASLD や MASH で肝保護作用がありしかも投与初期から利益があり、またこれらは心血管、腎臓機能も改善することから魅力的かつ有望な (attractive and promising) 治療選択肢です。

ただこれら薬剤の直接比較試験 (head-to-head clinical trial : 薬剤 1 対 1 のガチンコ対決) はまだ行われていません。現在 semaglutide の ESSENCE trial で長期結果の確認が行われています。

11. アクトス、フォシーガで線維化↓ MASH 改善、アクトスは体重↑、FGF21analogue で MASH 改善。

脂肪肝に使うその他の薬剤には PPAR- γ 競合剤(アクトス)、FGF21 analogue(国内未)があります。そういえば糖尿病の薬にアクトスがありました。小生ほぼ忘れていました。

【PPAR- γ 競合剤(アクトス)】

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) Agonists(アクトス)は脂質代謝・糖代謝・炎症制御などに関与する核内受容体 PPAR(転写因子)を活性化する薬剤群です。PPAR γ は脂肪組織、大腸にあり脂肪細胞分化、インスリン感受性を向上しピオグルタゾン(チアゾリジン系、アクトス)です。

pioglitazone(アクトス、15、30 mg/錠)は MASH + 肝線維化の 500 人で 30 mg、45 mg/日 24 カ月投与で 2 型糖尿病の有無に関わらず肝線維化減少、MASH の改善が見られました。ただし体重はプラセボに比し 2.7%増加しました。

汎 PPAR agonist(α 、 β 、 γ 全て活性化)の lanifibranor(国内未)による NATIVE trial phase 2b では MASH + 線維化(F1,2,3)患者 247 人、24 週投与で MASH 改善、線維化も最低1stage 以上改善しました。副作用による中止は 5%。Pioglitazone 同様インスリン抵抗性、A1c、血中脂質を改善したが 2.5%の体重増加が見られました。現在 NATIVE trial の phase 3 で lanifibranor の長期成績を確認中。

【SGLT2 inhibitors(Sodium-Glucose Cotransporter2)、フォシーガ】

SGLT2 は心血管、腎臓だけでなく肝保護作用もあります。

MASH ± 糖尿病の 154 人で dapagliflozin 10mg(フォシーガ、5 mg、10 mg) 48 週で MASH 寛解 23% (プラセボ群 8%)、肝線維化改善 45% (プラセボ群 20%)でした。

【FGF21 Analogues(国内未承認)】

Fibroblast growth factor 21 は肝由来のホルモンで脂肪代謝、インスリン感受性、エネルギー恒常性を調節します。

肥満者で生検で確認した MASH、線維化 F1-4 の患者 600 人に FGF21 Analogue の efruxifermin, pegbelfermin, pegozafermin を 16-48 週投与により MASH 寛解し、線維化悪化はありませんでした。インスリン抵抗性改善、血中脂質減少しましたが体重減少はありませんでした。副作用は嘔気、下痢があります。

SYMMETRY trial で肥満 + MASH 関連代償肝硬変患者 181 人に efruxifermin 50 mg 96 週で 29%で線維化は最低1段階改善、MASH 悪化はありませんでした(プラセボ群は 11%)。骨密度への影響はありません。

まとめますとフォシーガ(SGLT2)、アクトス(PPAR- γ 競合剤)で線維化↓、MASH 改善しますがアクトスで体重は増加します。FGF21 analogues で MASH 改善します。

それでは皆様、NEJM, Aug. 14, 2025、MASLD 総説、最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 脂肪肝は肥満 or 2 型 DM が前提。アルコール量により MASLD→MetALD→ALD の 3 分類。
- ② MASLD は世界人口の 38% に存在！肝癌、肝外の癌、CKD、心不全/Af、DM が増加。
- ③ 診断: 脂肪肝 + (BMI $\geq$ 23, FBG $>$ 101, A1c $\geq$ 5.7, BP $\geq$ 130/85, TG $\geq$ 150, HDL 男 $<$ 38.7 / 女 $<$ 50.3)
- ④ 脂肪肝は FIB-4 計算、 ≥ 1.30 は $\geq$ F2 で「at-risk MASH」。ELF, elastography, MRI を。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](https://www.fib-4-index.com/)

- ⑤ 線維化は超音波 Fibroscan または MRI の MRE で測定か生検。
- ⑥ アルコール→アセトアルデヒド(二日酔い)→酢酸→水 + CO₂。アルコールは脂肪 β 酸化阻害、肝で TG 蓄積。
- ⑦ 油を胆汁酸(石鹸)で分散、ミセル形成で水溶性とし lipase で分解、腸管壁でカイロミクロンに。
- ⑧ TG→脂肪酸→ミトコンドリアでアシル CoA を β 酸化→アセチル CoA→TCA で ATP に。脂肪 9Kcal/g。
- ⑨ 肝内の毒性脂質(toxic lipid)がストレス経路活性化し線維化起こす。
- ⑩ $\geq$ F2, VCTE $\geq$ 8.0kPa, MRE $\geq$ 3.1kPa, ELF $\geq$ 10.5 で Resmetirom, semaglutide, マンジヤロ考慮。
- ⑪ アクトス、フォシーガで線維化 $\downarrow$ MASH 改善、アクトスは体重 $\uparrow$ 、FGF21analogue で MASH 改善。