

新しい疾患概念 MAFLD/MASLD と心血管・腎・代謝疾患

札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
教授 古橋真人

はじめに

1980 年、過度な飲酒がないにもかかわらずアルコール性肝障害と類似の肝組織像を呈する疾患概念である非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) が提唱され¹、その後、脂肪肝は飲酒量の多寡により NAFLD とアルコール関連脂肪肝に大別されてきた。NAFLD の診断基準は脂肪肝を来しうる肝疾患の除外診断によるが²、これにより過度な飲酒やウイルス性肝疾患などが無くとも肝線維化の進展や肝癌を来しうることが広く認知されてきた。

一方、NAFLD には病態の進展が緩徐である non-alcoholic fatty liver (NAFL) と進行性で肝硬変や肝癌のリスクが高い non-alcoholic steatohepatitis (NASH) の 2 つの異なる病態が存在することが知られている²。その理由として、病期進展のリスク因子である肥満、糖尿病やメタボリックシンドロームなどの代謝異常が診断基準に含まれないことが一因と考えられている³。また、脂肪肝は健診受検者の約 30% に認められるため、日常臨床にて効率的にハイリスクな脂肪肝患者を同定しうる新たな疾患概念の必要性が論じられてきた³。

2020 年、アルコール消費にかかわらず過体重・肥満、2 型糖尿病または代謝調節不全を伴う脂肪性肝疾患として、新たに代謝異常関連脂肪性肝疾患 metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) が提唱され注目を集めている⁴。さらに、2023 年には主要な肝臓関連の複数の団体により、脂肪肝の名称について協議が行われ、新しい名称への変更が望ましいことなども提唱され、terminology の議論も始まっている⁵。

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)

2020 年、22 カ国 32 名の専門医からなる International Expert Panel により、効率的なハイリスクの同定、病態解明や治療法の開発などを目的に考案された脂肪肝の新たな疾患概念 MAFLD が提唱された⁴。MAFLD は、脂肪肝に「過体重・肥満」（アジア人は BMI 23 以上）、「2 型糖尿病」もしくはそれらがなくともウェスト周囲長、血圧、中性脂肪、HDL-C、血糖、HOMA-R、高感度 CRP などの項目で「2 種類以上の代謝異常」のいずれかが併存している場合に

MAFLD と診断される。

肥満、2 型糖尿病やメタボリックシンドロームなどの代謝異常は脂肪肝の病期進展やイベント発症に関わるリスク因子であるため、MAFLD はハイリスク集団の囲い込みに有用と考えられる。また、MAFLD における脂肪肝に関しては、肝組織所見が診断基準に含まれていないため、診断に際して肝生検の必要はなく、腹部エコーや CT などの画像検査のみならず、健診やプライマリケアにおいてはバイオマーカーで診断可能であることが特徴である⁴。

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

MAFLD が提唱された後、多くの肝臓関連学術団体からこの新概念に賛同するステートメントが報告され、様々な地域で徐々にその認知度が高まりつつある。一方、新たな分子生物学的なメカニズムが明らかになっていないこと、NAFLD と MAFLD の長期予後には有意差を認めないこと、過体重や肥満型 MAFLD には糖・脂質代謝異常などを併発していない *metabolically healthy* MAFLD が存在するため、MAFLD も不均一な集団となる可能性などが指摘され、MAFLD の疾患概念については慎重に検討する必要があることも議論されてきた。

そのような中 2023 年、米国・欧州・アジア太平洋・ラテンアメリカ肝臓学会が主導し、56 カ国から 236 人が参加し、4 つのオンライン調査と 2 つのハイブリッド会議で調査を行い、修正 Delphi 法を用いて検討が行われた⁵。「non-alcoholic: ノンアルコール」「fatty: 太っている」という単語は、“Stigma”になる懸念が指摘され、脂肪肝のさまざまな病因を包含する包括的な用語として“Steatotic”liver disease (SLD) が選択され、その結果 NAFLD に代わる新たな名称として、metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) への変更が支持され、その診断基準に関する最終勧告が報告された⁵。MASLD の定義について、BMI/ウエスト周囲長、血糖、血圧、中性脂肪値、HDL-C 値などに関する 5 つの心臓代謝危険因子のうち 1 つ以上を含むことが条件となり、代謝異常がなく原因不明の患者は成因不明 SLD とみなすこととなった。純粋な MASLD 以外で、1 週間あたりのアルコール摂取量が多い(女性:140~350g/週、男性:210~420g/週)場合は『MetALD』と呼ぶよう新たなカテゴリーも新設された。

Fatty liver index (FLI)と心血管・腎・代謝疾患

NAFLD は健診受診者の約 30%に見られ、肝がんなどの肝疾患だけでなく、様々な代謝性疾患や循環器疾患の危険因子となり、それらの関連死も多いことが知られている。NAFLD の確定診断には原則肝生検が必須だが、MAFLD はエコー、CT などの画像診断やバイオマーカーによっても診断可能であるた

め⁴、侵襲性の低さからより積極的な検出が期待されている。脂肪肝に関するバイオマーカーとしては、BMI、ウエスト周囲長、 γ -GTP、中性脂肪値から計算できる Fatty Liver Index (FLI)⁶が挙げられる。世界各国で行われた脂肪肝検出の FLI カットオフ値に関する研究において人種や性別による違いが示唆されているが、我々により日本人の健診受診者 14,471 例（男性 9,240 例、女性 5,231 例）を対象に行った溪仁会円山クリニック（札幌市）のコホート研究では、男性のカットオフ値が 35（図 1A）、女性では 16（図 1B）であった⁷。

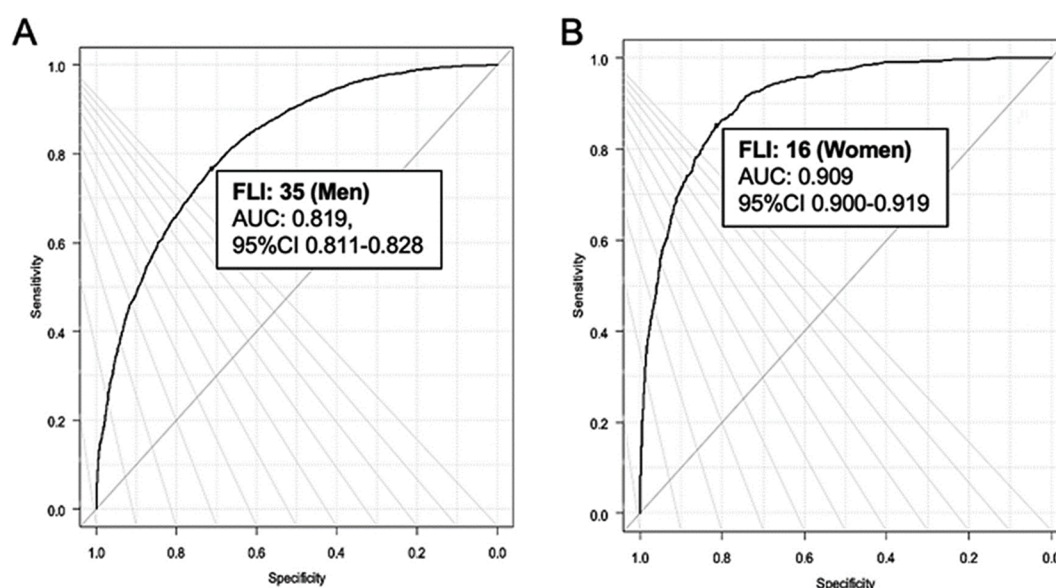


図 1. 脂肪肝予測に対する FLI のカットオフ値

また、我々は、円山クリニック健診コホート研究の 10 年間のフォローアップ調査を行った結果、FLI 高値は糖尿病（図 2A,B）⁸、高血圧（図 2C,D）⁹、慢性腎臓病 (CKD)（図 2E,F）¹⁰、虚血性心疾患（図 3A）¹¹ それぞれの新規発症の予測因子であり、特に糖尿病については空腹時血糖異常の有無にかかわらずリスクとなることが示された⁸。また、ALT および γ -GTP と糖尿病の新規発症との関連を調べたところ、男性では有意な関連が認められたが、女性では関連が見られなかった¹²。そのため、女性の糖尿病は ALT や γ -GTP に比べ FLI でより高精度に予測できる可能性が示唆された。さらに、年齢、性別、収縮期血圧、推算糸球体濾過量 (eGFR)、喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病と脂質異常症、高血圧の家族歴などに FLI を追加することで、高血圧、CKD、虚血性心疾患の予測精度が向上することも確認した⁹⁻¹¹。

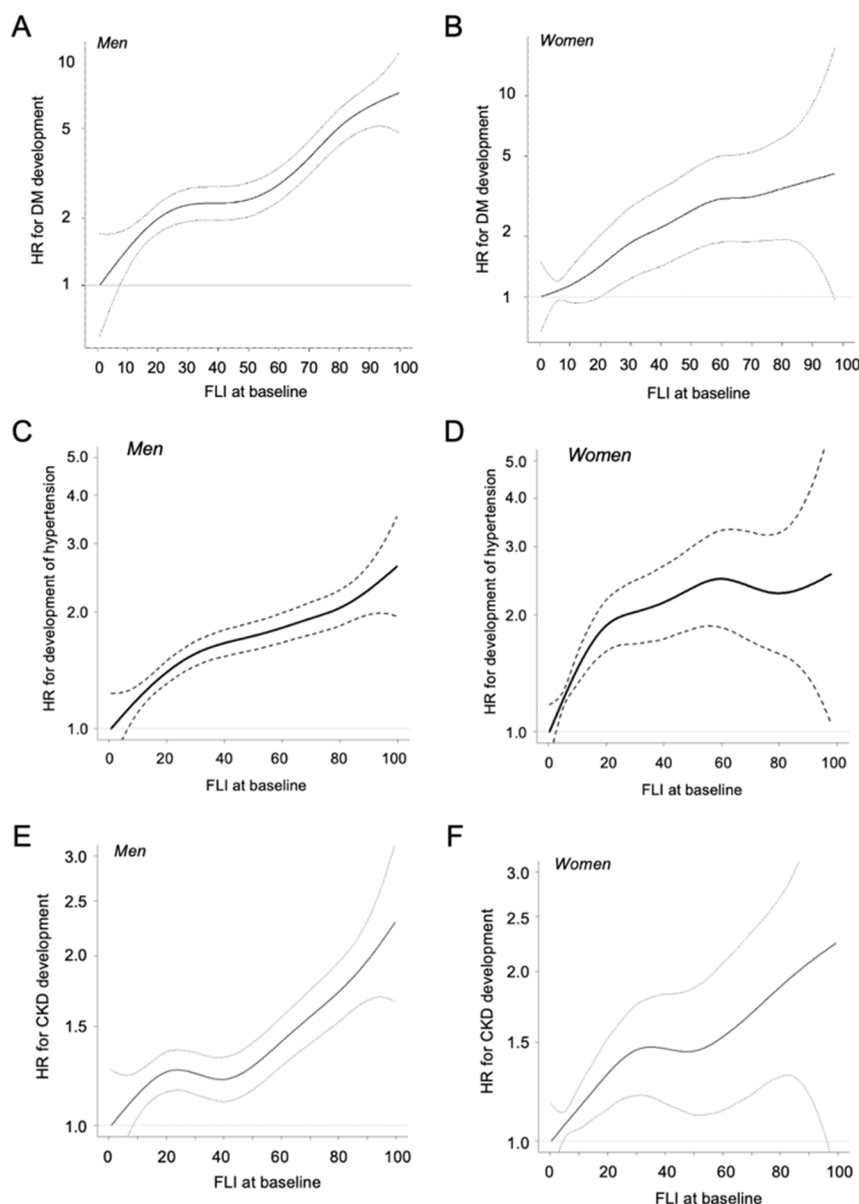


図 2. FLI と 10 年間の各疾患発症リスク

肝臓の線維化の進行度合いを把握する際に、AST、ALT、血小板数、年齢の 4 項目を組み合わせる FIB-4 index が肝線維化予測スコアとして用いられている。我々の円山クリニック健診コート研究での検討では、FIB-4 index 高値も虚血性心疾患の新規発症の危険因子であったが (図 3B)、脂肪肝の有無で分けて検討すると脂肪肝があれば有意なリスクの上昇 (図 3C) を示すが、なければ上昇を示さず (図 3D)、健診データで評価する場合には注意が必要であることが示唆された¹³。

さらに、当教室で約 45 年間継続中の端野・壮瞥町研究において、心エコー施行例で無治療の 185 例 (男性 79 例, 女性 106 例) で検討したところ、FLI

は左室駆出率とは相関は認めなかったものの、左室拡張能障害(E/e'), 左室肥大(LVMI) (図3E) との有意な正相関、および左室拡張能(e') (図3F) との有意な負の相関を認め、心臓と肝臓との連関が示唆された¹⁴。

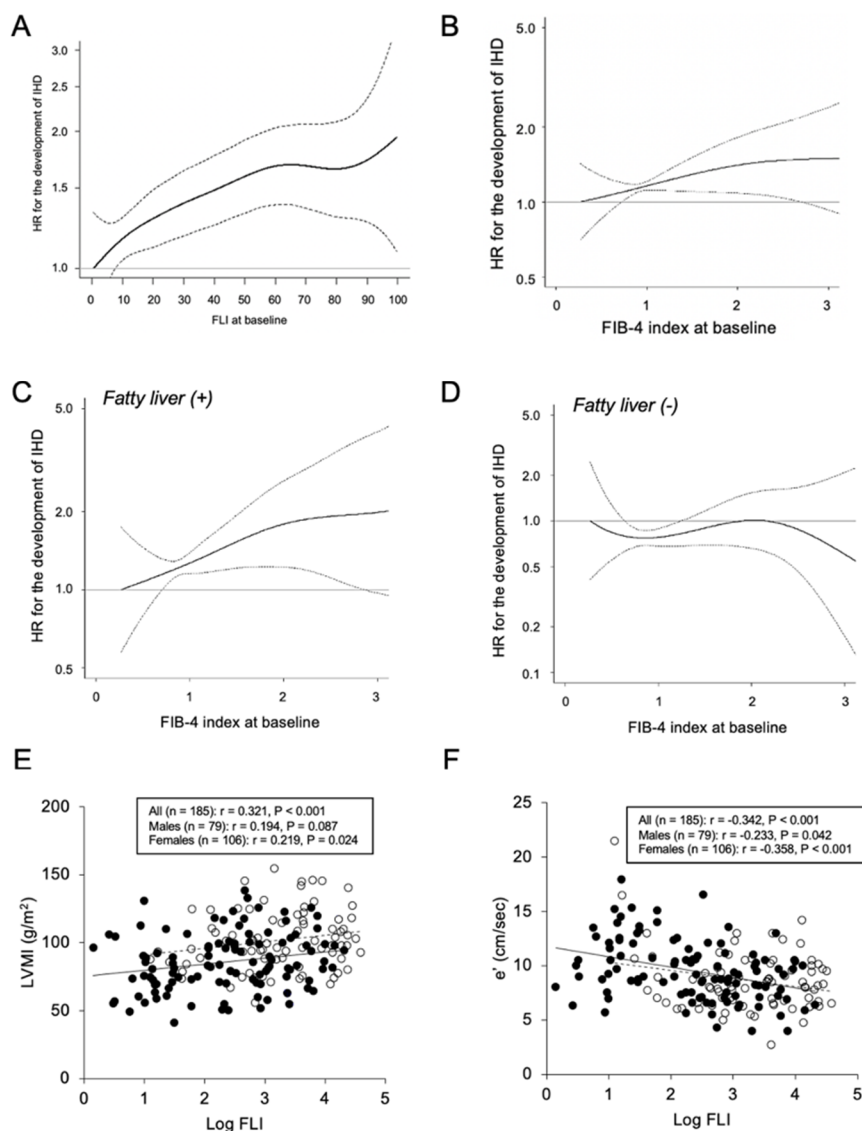


図 3. FLI/Fib4-index と心疾患
MAFLD と肝外イベント

近年、CKD と脂肪肝との関連も注目されているが、MAFLD と CKD 発症との関連については十分解明されていなかったため、両者の関係について検討を行った。円山クリニック健診コホートで腹部エコーを施行した受診者のうちベースラインで CKD のない 13,159 例（男性 8,581 例，女性 4,578 例）を 10 年間フォローアップしたところ、年齢、性別、eGFR、尿酸、喫煙習慣、虚血性心疾患、糖尿病、過体重・肥満、高血圧、脂質異常症で調整後の多変量 Cox 比例ハザード解析で、MAFLD は CKD の新規発症の独立した危険因子である

ことが示された (図4A)¹⁵。一方、脂肪肝および NAFLD は有意差が認められなかった。また、脂肪肝があるだけでは CKD 発症のリスクにはならず、3つの代謝異常のクライテリアを少なくとも1つ以上を有する MAFLD で有意なリスクになることが示された (図4B)。さらに、CKD の古典的リスク因子 (年齢、性別、eGFR、喫煙、虚血性心疾患) に脂肪肝を追加したモデルや NAFLD 追加モデルでは CKD 発症の予測能に変化はなかったが、MAFLD 追加モデルでは予測能の有意な改善が認められた¹⁵。このことから、MAFLD は新規 CKD 発症の独立した危険因子であり、脂肪肝および NAFLD と比べて高精度に CKD 発症を予測する指標になるうることが示唆された。

さらに、MAFLD が経過観察中の10年間の血圧変化に与える影響を調べた結果、MAFLD があると血圧は経時的に有意に上昇したが、他の脂肪肝 (FL) では大きな血圧上昇が見られなかった (図4C,D)¹⁶。また、虚血性心疾患の発症における MAFLD と CKD との関連を調べた結果、MAFLD と CKD を併発している例で有意に高リスクになることが示された (図4E,F)¹⁷。

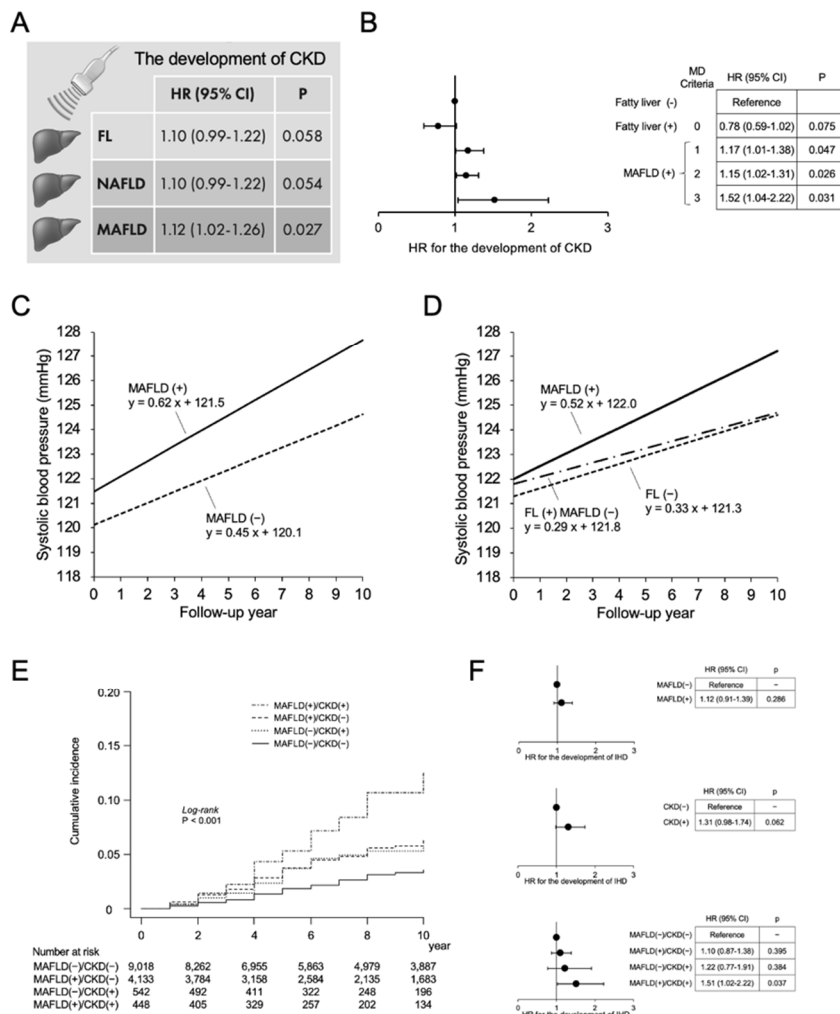


図 4. MAFLD と CKD/血圧/IHD

MAFLD の治療

現在、NAFLD/NASH 患者を対象に抗炎症薬や抗線維化薬を用いた様々な臨床試験が行われているが、未だ NAFLD/NASH に対して承認が得られた薬物は存在しない。一方、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 では、NASH に対して基礎疾患がある場合に、それらの治療薬で効果が確認されている薬剤の使用が推奨されている²。2型糖尿病にはピオグリタゾン、GLP-1 受容体アゴニスト、SGLT2 阻害薬を、脂質異常症にはスタチン、高血圧に関しては ARB や ACE 阻害薬の使用推奨が記載されている。

NAFLD/NASH の病期進展には代謝異常が深く関わるため、様々な代謝異常改善薬が NAFLD/NASH の治療薬となりうることを示唆される。MAFLD は代謝異常を組み入れ基準としているだけでなく、肥満型・糖尿病型・やせ/正常体重型の 3 つのサブタイプを規定している⁴。そのため MAFLD は各代謝異常に即した脂肪肝治療薬を開発する上でも有用な概念と考えられる。

新たな治療戦略のヒントとして FLI の構成成分から考察してみると、肝機能 (γ -GTP) および中性脂肪値を改善する薬が候補として考えられる。最近、それらを満たす選択的 peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α) であるペマフィブラートを使用して、NAFLD の肝内脂肪量と肝硬度におよぼす影響を検討されたランダム化比較試験が報告され、ペマフィブラートは肝内脂肪量には有意な変化をおよぼさないものの、肝硬度を有意に低下させることが示され¹⁸、今後のさらなる検討が期待される。

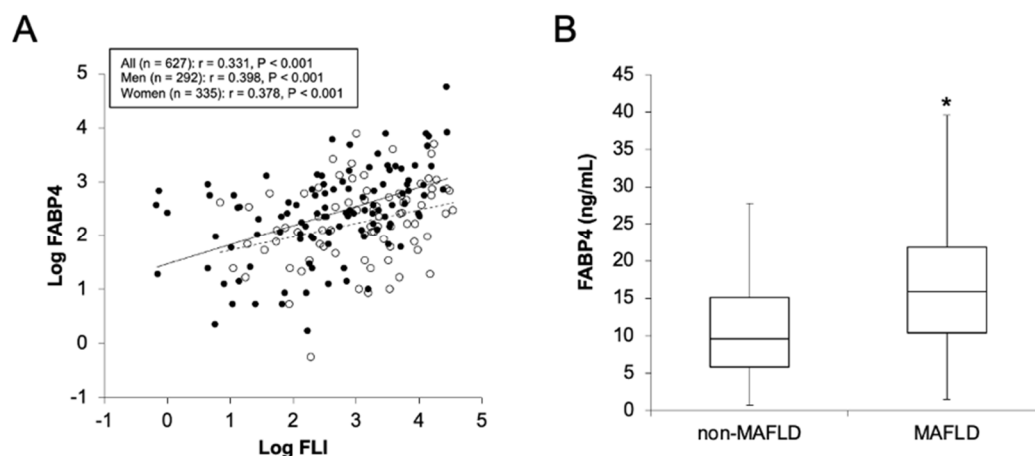


図 5. FLI/MAFLD と FABP4

FLI のその他の構成成分である BMI/ウエスト周囲長から、肥満や脂肪組織に関連する因子も新規の治療ターゲットになる可能性が示唆される。我々は、年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症とは独立して MAFLD を規定する因子である脂肪酸結合タンパク 4 (FABP4) に注目している (図 5A,B)¹⁹。FABP4

は主に脂肪細胞とマクロファージに発現し、脂肪細胞において脂肪分解とともに分泌され、アディポカインとしてインスリン抵抗性や動脈硬化の形成にかかわる^{20, 21}。我々は以前、FABP4 阻害薬が糖尿病や動脈硬化の改善に加え、体重に影響を及ぼさずに脂肪性肝疾患を改善することを示した²²。今後、FABP4 は MAFLD/MASLD やその関連疾患の新たな治療ターゲットとなる可能性があり、さらに検討を進めていきたいと考えている。

おわりに

NAFLD から MAFLD/MASLD への疾患名変更については慎重に検討する必要があるが、代謝異常を組み入れ基準とした MAFLD/MASLD はコモンディージーズである脂肪肝の中から効率的にハイリスク症例を同定しうる有用な基準と考えられる。また、MAFLD の診断において、他の肝疾患の除外診断、画像検査や肝組織検査は必須ではない。そのため、MAFLD は様々な診療科や医療機関での診断が可能となり、イベントの予防や早期発見、ならびに脂肪肝の疾患啓発にも有用と考えられる。また、MAFLD は大きく分けて異なる 3 つの、そして MASLD は異なる 5 つの代謝異常からなるサブタイプを規定しており、各代謝異常に即した脂肪肝治療薬の開発にも有用な概念と考えられ、今後の研究が期待される。

Key Words : nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)、代謝異常関連脂肪性肝疾患 metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)、metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)、fatty liver index (FLI) 脂肪酸結合タンパク 4 (FABP4)

References

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55:434-438
- 2) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, Akuta N, Yoneda M, Iwasa M, Yoneda M, Otsuka M, Tamaki N, Kogiso T, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K: Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol*, 2021; 56:951-963
- 3) Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P: MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2020; 158:1999-2014 e1991
- 4) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, et al: A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 2020; 73:202-209
- 5) Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, et al: A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*, 2023;
- 6) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C: The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*, 2006; 6:33
- 7) Takahashi S, Tanaka M, Higashiura Y, Mori K, Hanawa N, Ohnishi H, Furuhashi M: Prediction and validation of nonalcoholic fatty liver disease by fatty liver index in a Japanese population. *Endocr J*, 2022; 69:463-471
- 8) Higashiura Y, Furuhashi M, Tanaka M, Takahashi S, Koyama M, Ohnishi H, Numata K, Hisasue T, Hanawa N, Moniwa N, Tsuchihashi K, Miura T: High level of fatty liver index predicts new onset of diabetes mellitus during a 10-year period in healthy subjects. *Sci Rep*, 2021; 11:12830
- 9) Higashiura Y, Furuhashi M, Tanaka M, Takahashi S, Mori K, Miyamori D, Koyama M, Ohnishi H, Moniwa N, Numata K, Hisasue T, Hanawa N, Miura T: Elevated Fatty Liver Index Is Independently Associated With New Onset of Hypertension During a 10-Year Period in Both Male and Female Subjects. *J Am Heart Assoc*, 2021; 10:e021430
- 10) Takahashi S, Tanaka M, Furuhashi M, Moniwa N, Koyama M, Higashiura Y, Osanami A, Gocho Y, Ohnishi H, Numata K, Hisasue T, Hanawa N, Miura T: Fatty liver index is independently associated with deterioration of renal

- function during a 10-year period in healthy subjects. *Sci Rep*, 2021; 11:8606
- 11) Mori K, Tanaka M, Higashiura Y, Hanawa N, Ohnishi H, Furuhashi M: High fatty liver index is an independent predictor of ischemic heart disease during a 10-year period in a Japanese population. *Hepatol Res*, 2022; 52:687-698
 - 12) Miyamori D, Tanaka M, Furuhashi M, Ohnishi H, Koyama M, Osanami A, Higashiura Y, Numata K, Hisasue T, Hanawa N, Moniwa N, Miura T: Prediction of new onset of diabetes mellitus during a 10-year period by using a combination of levels of alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transferase. *Endocr J*, 2021; 68:1391-1402
 - 13) Higashiura Y, Tanaka M, Mori K, Mikami T, Hosaka I, Ohnishi H, Hanawa N, Furuhashi M: High fibrosis-4 index predicts the new onset of ischaemic heart disease during a 10-year period in a general population. *Eur Heart J Open*, 2022; 2:oeac030
 - 14) Furuhashi M, Muranaka A, Yuda S, Tanaka M, Koyama M, Kawamukai-Nishida M, Takahashi S, Higashiura Y, Miyamori D, Nishikawa R, Ohnishi H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T: Independent Association of Fatty Liver Index With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Subjects Without Medication. *Am J Cardiol*, 2021; 158:139-146
 - 15) Tanaka M, Mori K, Takahashi S, Higashiura Y, Ohnishi H, Hanawa N, Furuhashi M: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2023; 38:700-711
 - 16) Mori K, Tanaka M, Hosaka I, Mikami T, Endo K, Hanawa N, Ohnishi H, Furuhashi M: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res*, 2023; 46:1110-1121
 - 17) Miyamori D, Tanaka M, Sato T, Endo K, Mori K, Mikami T, Hosaka I, Hanawa N, Ohnishi H, Furuhashi M: Coexistence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease Is a More Potent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 2023; 12:e030269
 - 18) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, Imajo K, Tamaki N, Suganami H, Nojima T, Tanigawa R, Iizuka M, Iida Y, Loomba R: Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021; 54:1263-1277
 - 19) Tanaka M, Takahashi S, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Saitoh S, Shimamoto K, Ohnishi H, Furuhashi M: Circulating level of fatty acid-binding

protein 4 is an independent predictor of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in middle-aged and elderly individuals. *J Diabetes Investig*, 2022; 13:878-888

- 20) Furuhashi M, Hotamisligil GS: Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7:489-503
- 21) Furuhashi M: Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*, 2019; 26:216-232
- 22) Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, Kono K, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Sulsky R, Robl JA, Parker RA, Hotamisligil GS: Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*, 2007; 447:959-965