



シリーズ 感染症や疾病の予防

公立学校共済組合近畿中央病院
小児科

おおにし としかず
大西 寿和

続・脂肪肝

■続・脂肪肝

脂肪肝は2023年2月本誌で扱いましたが、同年6月国際会議での疾患概念と英語病名の改定、2024年2月米国FDAでの新薬の承認、同年8月国内学会での日本語病名の改定、と大きな出来事が続いています。

■脂肪性肝疾患 SLD

脂肪肝は、肝臓に中性脂肪が正常範囲（～5%）を超えて蓄積した病的状態です。病因は様々ですが包括して脂肪性肝疾患Steatotic Liver Disease：SLDと呼ばれます。Fatty Liver Disease：FLDから差別的響きの“Fatty”を排除しての改名です。2014年～2018年国内検診108,446人におけるSLDの有病率は28.4%と報告されています。別に男性32.2～41.0%・女性8.7～17.7%との男女差も報告されています。

■アルコール関連肝疾患 ALD

脂肪肝は、飲酒習慣に関連して高率に生じます。アルコールと共通の代謝経路から溢れた脂肪酸が中性脂肪となって肝臓に蓄積します。節酒・禁酒できず細胞変性や繊維化を伴う脂肪肝炎となれば、肝硬変、肝癌まで着々と進行します。この炎症にはアルコールおよび代謝物の毒性・腸内細菌毒素などの関与が考えられています。

過度の飲酒（国内基準はエタノール換算1日量で男性60g～・女性40g～）があれば、一連の病態はアルコール関連肝疾患Alcohol-associated Liver Disease：ALDと呼ばれます。Alcoholic Liver Disease：ALDから差別的響きの“Alcoholic”を排除しての改名です。ALDの有病率は0.9%と報告されています。

■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肝炎 MASH

脂肪肝は、過食・運動不足の生活習慣に伴う代謝機能障害にも関連して生じます。脂肪組織が中性脂肪で膨満してインスリン抵抗性になると、溢れたブドウ糖と脂肪酸は流入した肝臓で中性脂肪となって蓄積します。節制できず細胞変性や繊維化を伴う脂肪肝炎となれば、肝硬変、肝癌へと進行します。この炎症には脂肪酸および代謝物の小胞体ストレス・酸化ストレス、脂肪細胞由来サイトカイン、腸内細菌毒素などの関与が考えられています。

①肥満（アジアではBMI \geq 23）または腹囲拡大、②2型糖尿病または耐糖能異常、③高血圧、④血清HDLコレステロール \leq 40mg/dl、⑤中性脂肪 \geq 150mg/dlのうち1項目あれば、一連の病態は代謝機能障害関連脂肪性肝疾患Metabolic dysfunction-Associated SLD：MASLDと呼ばれます。非アルコール性脂肪肝炎疾患Non-Alcoholic Fatty Liver Disease：NAFLDからの改定です。MASLDの有病率は20.0%と報告されています。

MASLDからの脂肪肝炎は、代謝機能障害関連脂肪肝炎Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis：MASHと呼ばれます。非アルコール性脂肪肝炎Non-Alcoholic Steatohepatitis：NASHからの改定ですが、MASHとNASHは対象が95～99%重なり、米国FDAでも同一疾患として扱われ、実質的には改名です。

MASLDのうち、細胞変性や繊維化を伴ったMASHは10～20%を占め、MASHの5～20%が10年以内に肝硬変に進み、肝硬変の1～3%が1年ごとに肝癌を発生、との報告があります。抗ウイルス薬が普及したB型肝炎・C型肝炎からの肝癌は

減少に転じた一方、治療薬が無かった脂肪肝からの肝臓は増加が続いています。

■代謝機能障害アルコール関連肝疾患 MetALD

MASLDに中度の飲酒（国際基準はエタノール換算1日量が男性30～60g・女性20～50g、国内基準は未定）が合併すれば、代謝機能障害アルコール関連肝疾患Metabolic dysfunction & ALD：MetALDと呼ばれます。MetALDの有病率は7.5%と報告されています。

MetALDはアルコールの強い毒性を反映してMASLDよりも経過不良です。

■先天性脂肪萎縮症

著しい脂肪肝が、先天性脂肪萎縮症に合併します。遺伝子異常により脂肪細胞は消失し、血液中に溢れたブドウ糖と脂肪酸は流入した肝臓で中性脂肪となって蓄積します。糖尿病をはじめとする代謝機能障害に対して治療が行われますが、早期にMASH、肝硬変、肝臓と進行します。

美容目的の脂肪吸引術は、脂肪萎縮症の人為的な模倣とも言えるでしょう。代謝への悪影響が懸念されます。

■小児の脂肪肝

小児の脂肪肝は、出生時の早産、低出生体重、胎児発育不全と出生後の体重急増に関連して生じます。胎生後半を臨界期とする脂肪細胞の増殖の不全による細胞数の不足が原因と推定されます。脂肪肝の有病率は、一般小児4～10%・肥満児15～55%にも上り、若年から長期にわたる予後が危惧されます。

■脂肪肝の症状

肝臓は「沈黙の臓器」とも呼ばれるとおり肝硬変に至るまで症状を現しません。脂肪肝も検診などの臨床検査によって発見されることが多いです。

■脂肪肝の血液検査

肝臓酵素値は、AST・ALTとも30U/L以下かつAST>ALT（ALTの肝臓局在を反映）が正常です。肝疾患全般でAST・ALTとも30U/L超に上昇しますが、初期のMASLDはAST<ALTに反転し（ALTの長い半減期を反映）、病期が進んだMASLDはALDと同様のAST>ALTに戻ります（ALTの産生不全を反映）。

空腹時の血糖値とインスリン値から算定されるインスリン抵抗性指数は、MASLDに先行して上昇

します。

血小板数とAST・ALT・年齢から算定されるFIB-4 indexは肝線維化をよく反映し、検査報告書に記載されることが増えてきました。

■脂肪肝の画像検査

超音波検査は、肝臓と腎臓のコントラストにより脂肪肝を容易に検出できます。超音波減衰による脂肪定量や振動伝播による肝硬度測定も普及し肝生検を代用するようになりました。

■療養

脂肪肝には禁酒・節酒、食事療法、運動療法を組み合わせた療養を要します。肥満が合併するMASHでは、減量7%で細胞変性が改善、減量10%で線維化も改善、と大きな効果が確認されています。食事療法では、標準体重（ $=22 \times \text{身長[m]} \times \text{身長[m]}$ ）kgに低活動時の適正係数25～30kcal/kgを掛けて計算した摂取熱量が簡易な目安です。ウォーキング・ランニング・スイミングなど有酸素運動は、消費熱量の大半が血中脂肪酸に由来し、有用です。腕立て伏せ・スクワットなどレジスタンス運動は、筋肉の代謝機能を維持・増強でき、有用です。様々な制約があっても取り組める各種の体操も提案されています。

■治療薬

2型糖尿病が合併するMASLDには糖尿病薬のうちPPAR γ 作動薬・GLP-1受容体作動薬・SGLT2阻害薬が有効、脂質異常症が合併するMASLDにはPPAR α 作動薬が有効、高血圧が合併するMASLDにはレニン・アンジオテンシン系降圧薬が有効、とそれぞれ報告されています。

選択的甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬はMASHの細胞変性と線維化の改善を両立し、米国FDAで迅速承認されました。多数の候補薬の国際共同治験が進むなか、この新薬の治験には参加できていない日本での導入は未定です。

■減量手術

MASHを伴う高度肥満（BMI ≥ 35 ）で内科的治療の効果が不十分な場合は、減量手術としての腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適応となりました。胃を小さくすると、胃の容量が減るだけでなく、胃から分泌される食欲増進ホルモンのグレリンも減り、食欲が抑えられます。