

脂肪性肝疾患診療は薬物療法の時代に
—最近の話題と食事運動療法進捗状況—

虎の門病院 肝臓内科
芥田憲夫

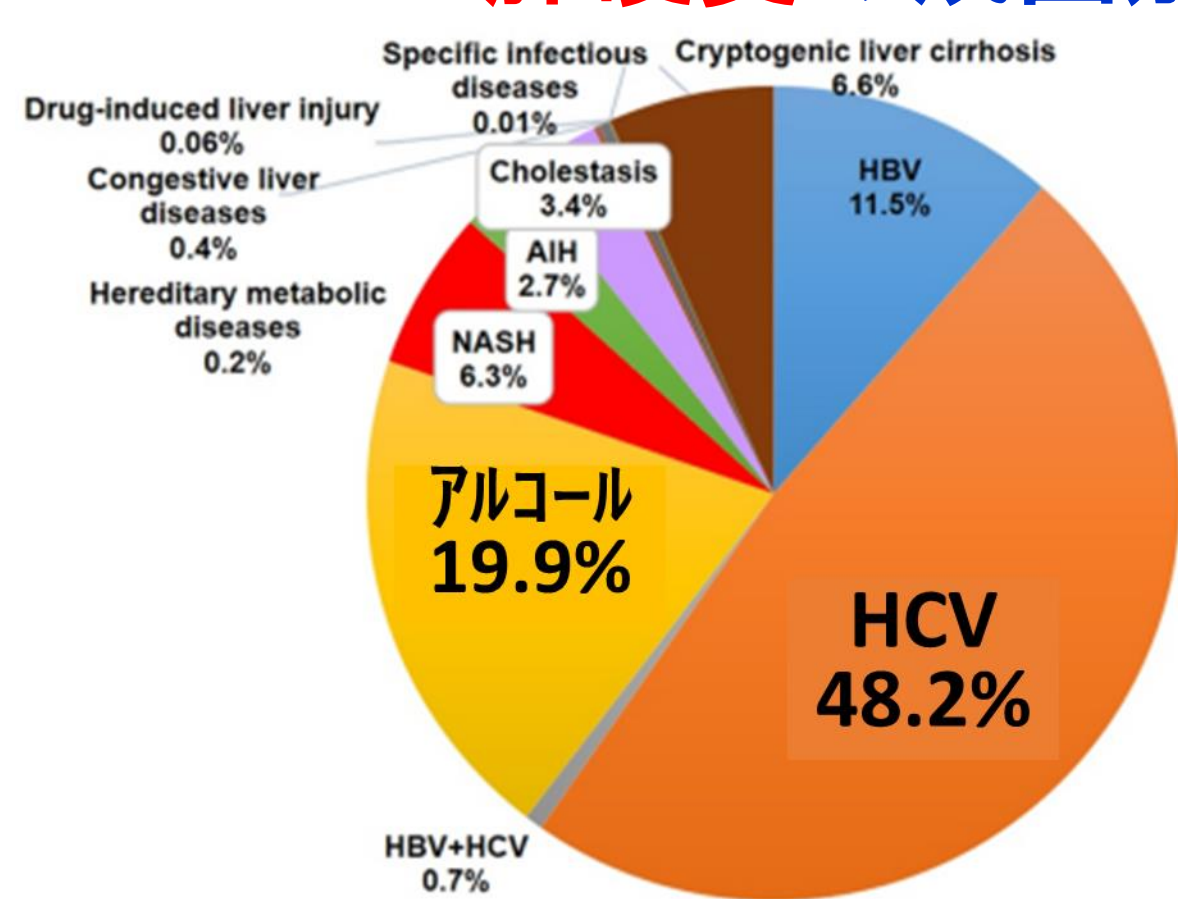
COI 開示

発表者名: 芥田憲夫

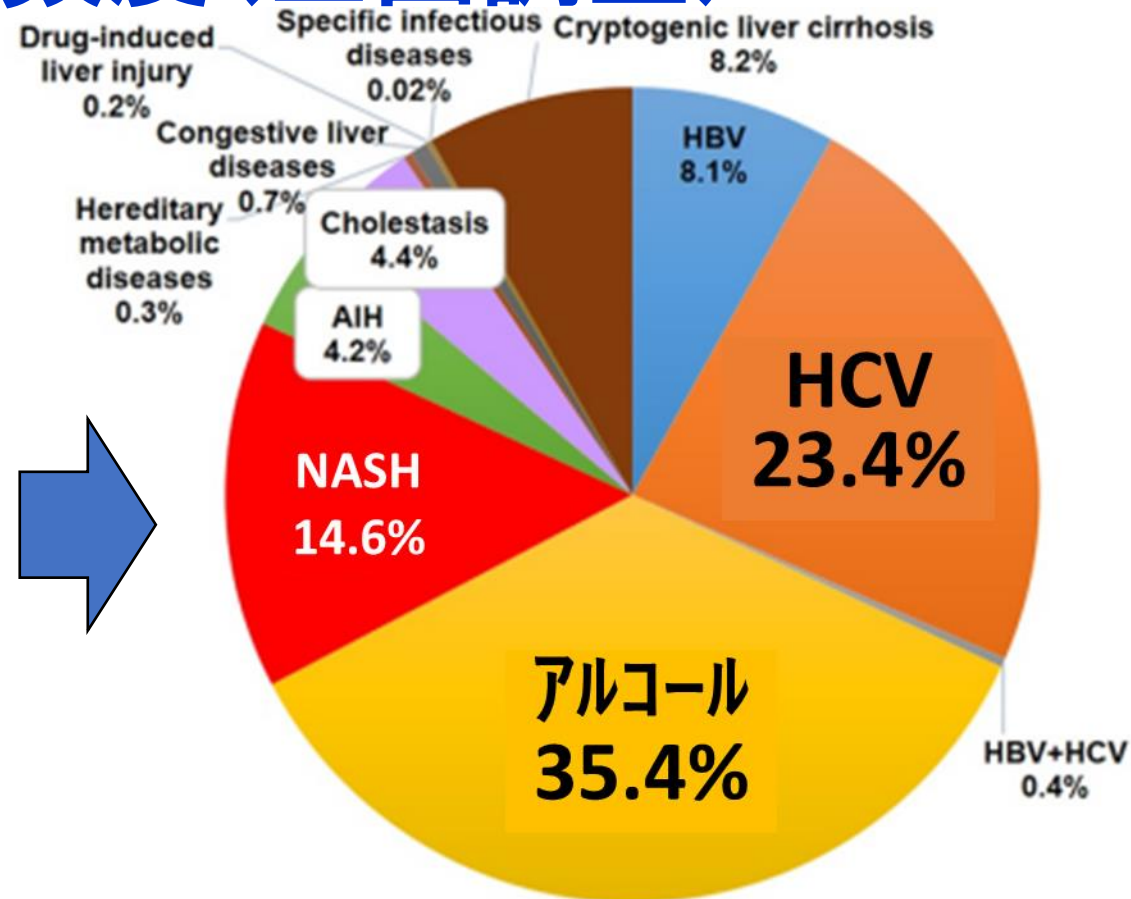
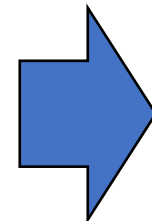
演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業等として、

- | | |
|--------------|-----------|
| ①顧問: | 無し |
| ②株保有・利益: | 無し |
| ③特許使用料: | 無し |
| ④講演料: | AbbVie GK |
| ⑤原稿料: | 無し |
| ⑥受託研究・共同研究費: | Kewpie |
| ⑦奨学寄附金: | 無し |
| ⑧寄附講座所属: | 無し |
| ⑨贈答品などの報酬: | 無し |

肝硬変の成因別頻度（全国調査）



-2017
(N=48,621)

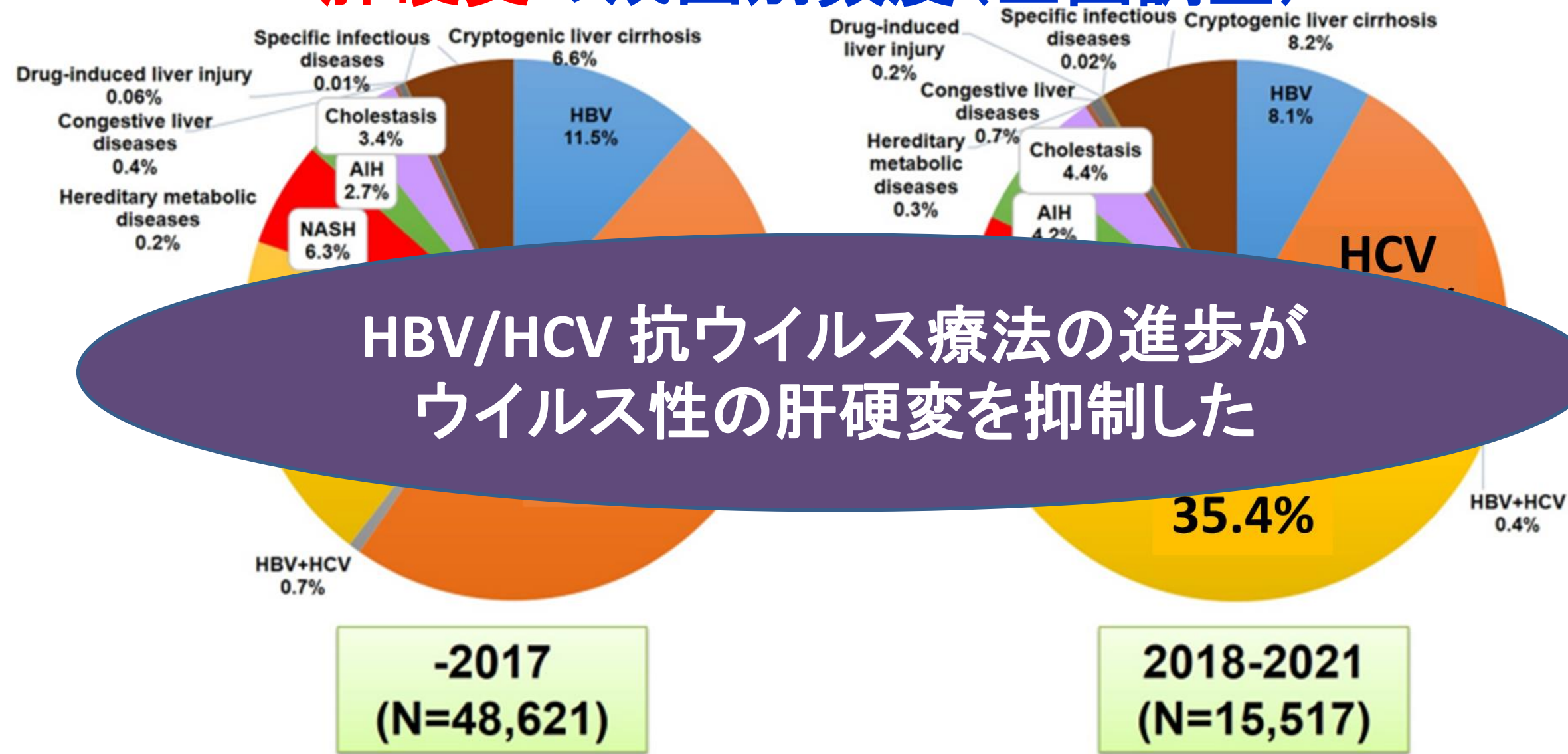


2018-2021
(N=15,517)

Hepatol Res 2024;54:763-772. 2023年6月 第59回肝臓学会総会（奈良）

HCV減少、非B非C型（NASH・アルコール）が増加

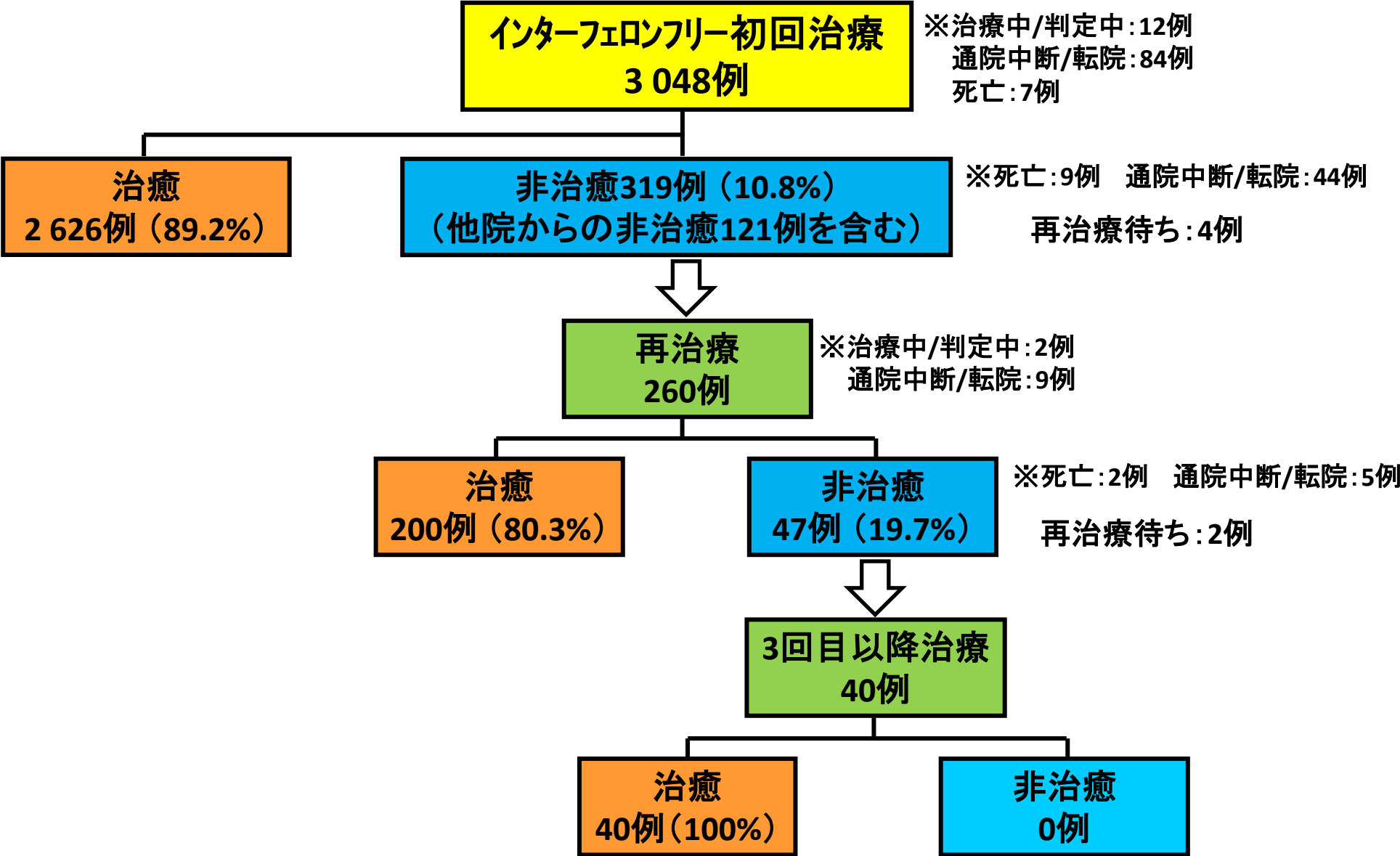
肝硬変の成因別頻度（全国調査）



Hepatol Res 2024;54:763-772. 2023年6月 第59回肝臓学会総会（奈良）

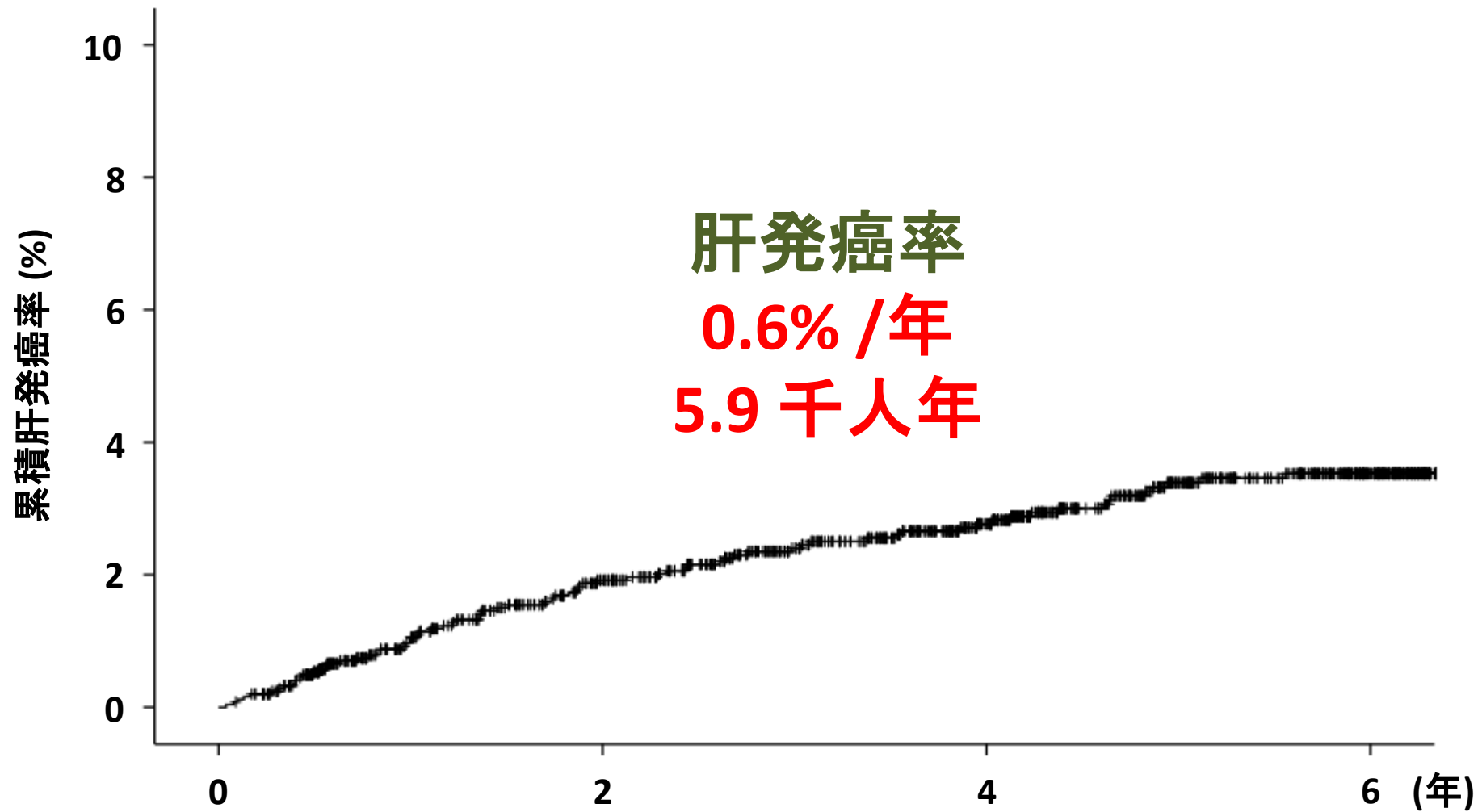
HCV減少、非B非C型（NASH・アルコール）が増加

虎の門病院におけるC型肝炎患者インターフェロンフリー初回治療からみた経過



インターフェロンフリー初回治療非治癒例は再治療で全例治癒している

虎の門病院のインターフェロンフリー治療でウイルス排除された症例（SVR例） における肝臓既往歴の無い2,476例の肝発癌率

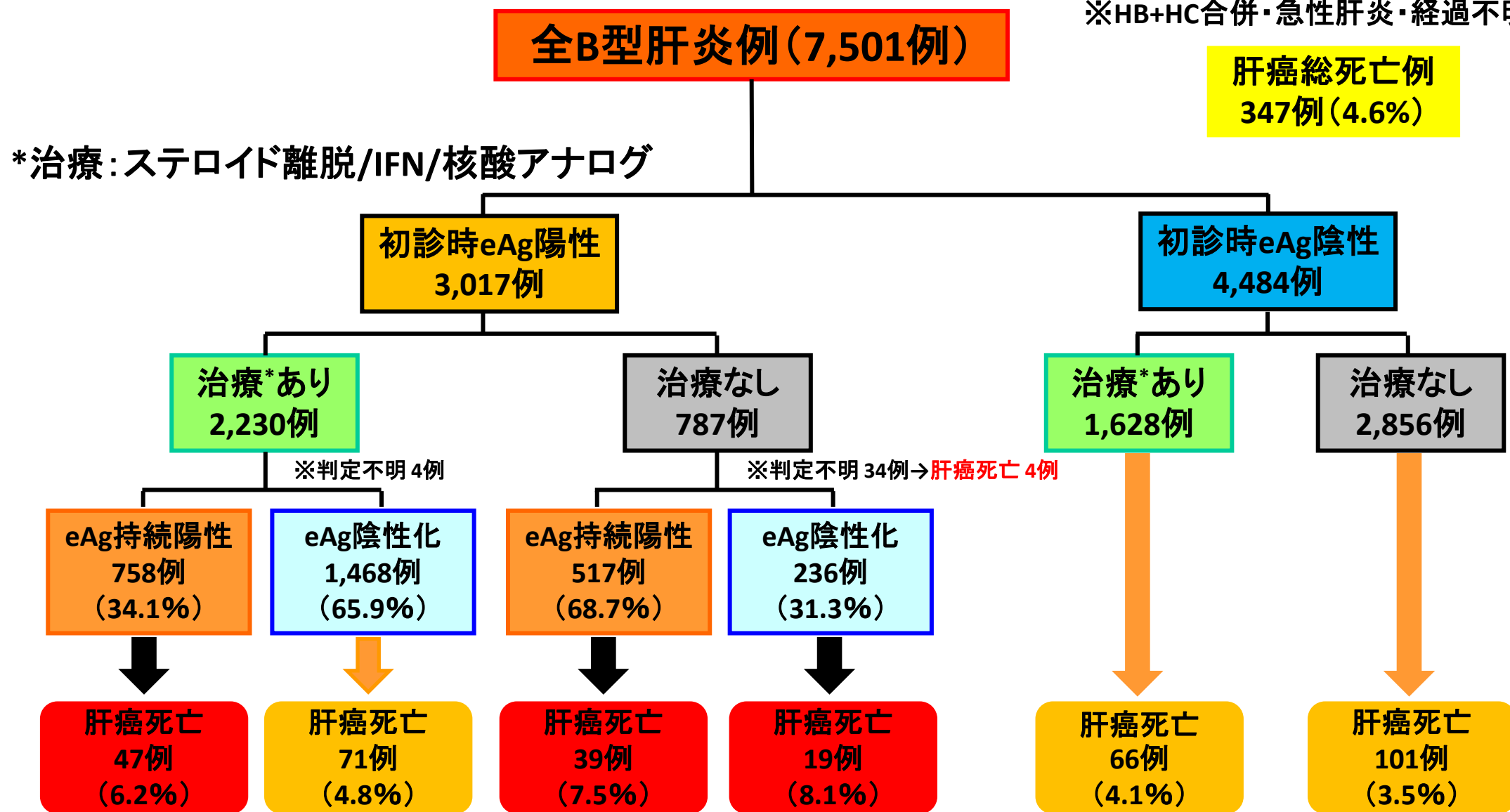


Akuta N, et al. Oncology 2023;101:79-88.

インターフェロンフリーSVR例からの肝発癌率は高くない

虎の門病院を受診したB型肝炎症例の全経過

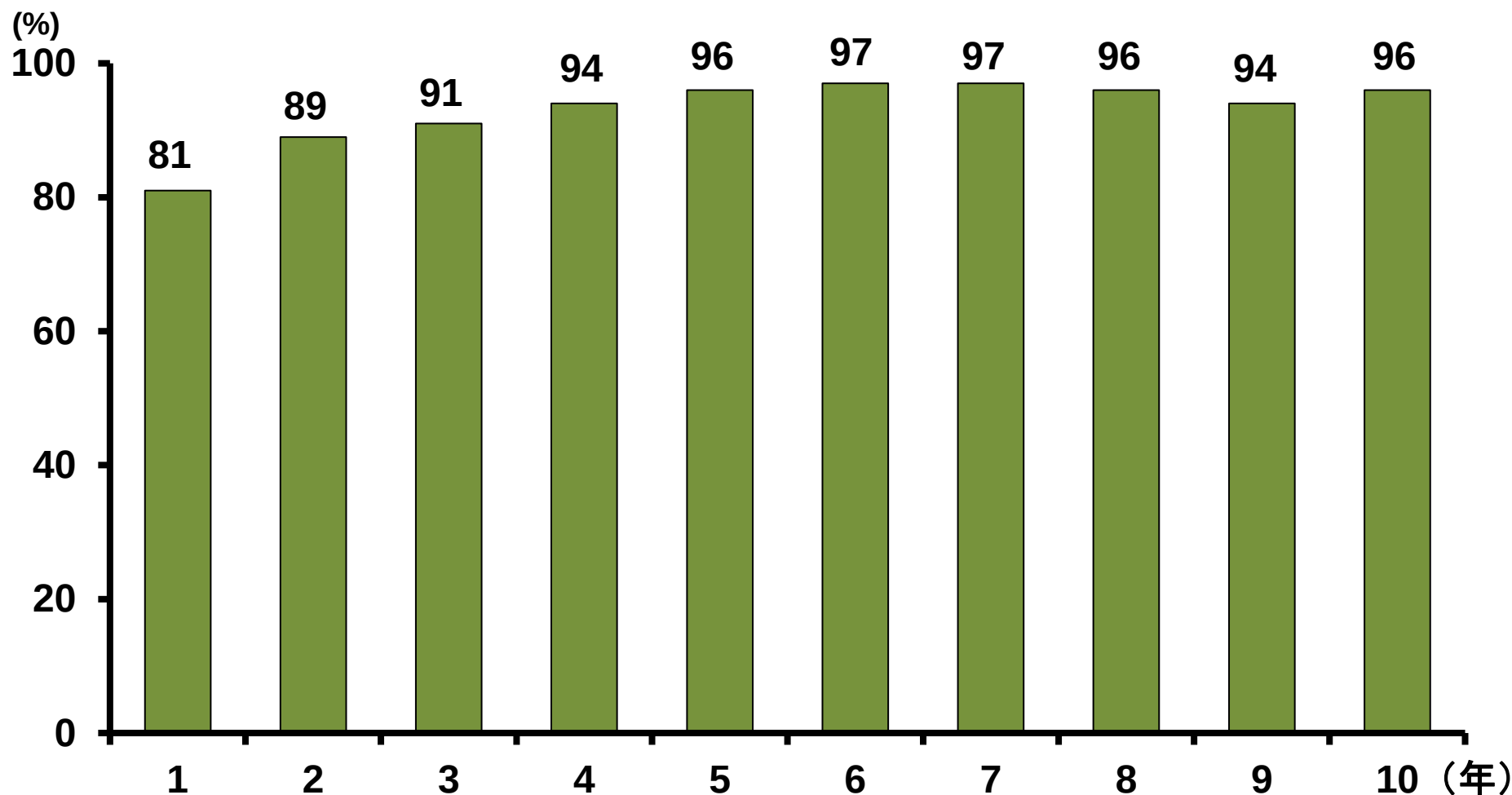
※HB+HC合併・急性肝炎・経過不明症例は除く



HBsAg陰性化(HBV DNA量低下・肝炎鎮静化)により肝癌死を減少させることが出来る

虎の門病院における核酸アナログ長期療法のHBV DNA陰性化率 (10年間の経過)(初回治療1,094例)

HBV DNA 陰性化; RT-PCR (<1.3 Log IU/mL)

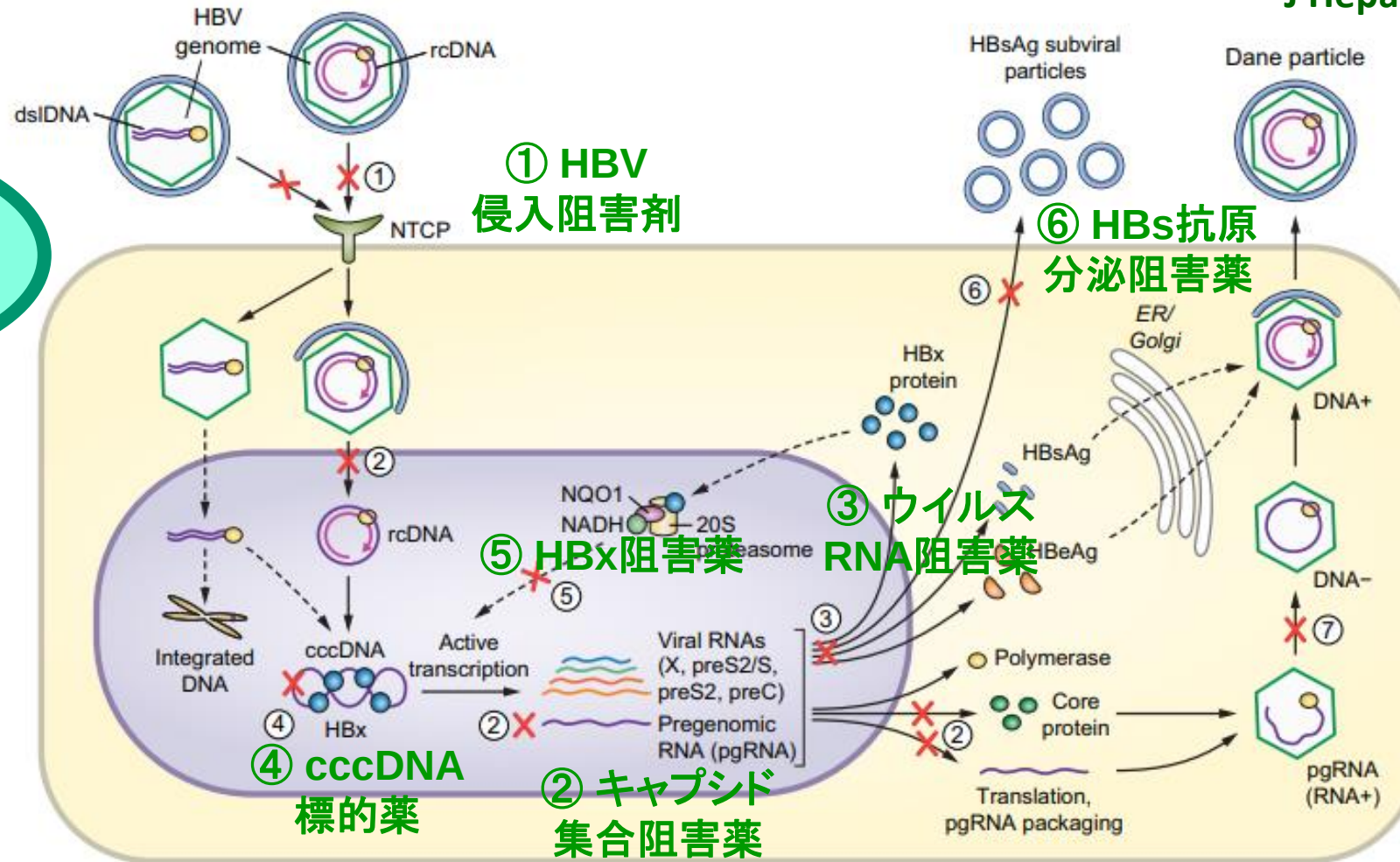


B型肝炎ウイルス安定化は可能だが、HBs抗原まで消失させる薬剤がまだない

B型肝炎の創薬

J Hepatol 2022;76:1249-1262.

臨床治験
進行中



① **Entry inhibitors**
(Mycludex B, CRV431)

② **CAMs**
(ABI-H0731, AB-423, AT-130, RO7049389, JBJ-561363379, AB-506, ABI-H2158, GLS4JHS, JNJ6379, JNJ0440, NVR-3778)

③ **siRNA, ASOs, RNA destabilizers, LNAs**
(ARC-520, ARB-1467, JNJ3989, RG7834, GSK3389404)

④ **cccDNA epigenetic modifiers** (HDACs, KDMs)
cccDNA destabilizers
cccDNA endonucleases (ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas9)

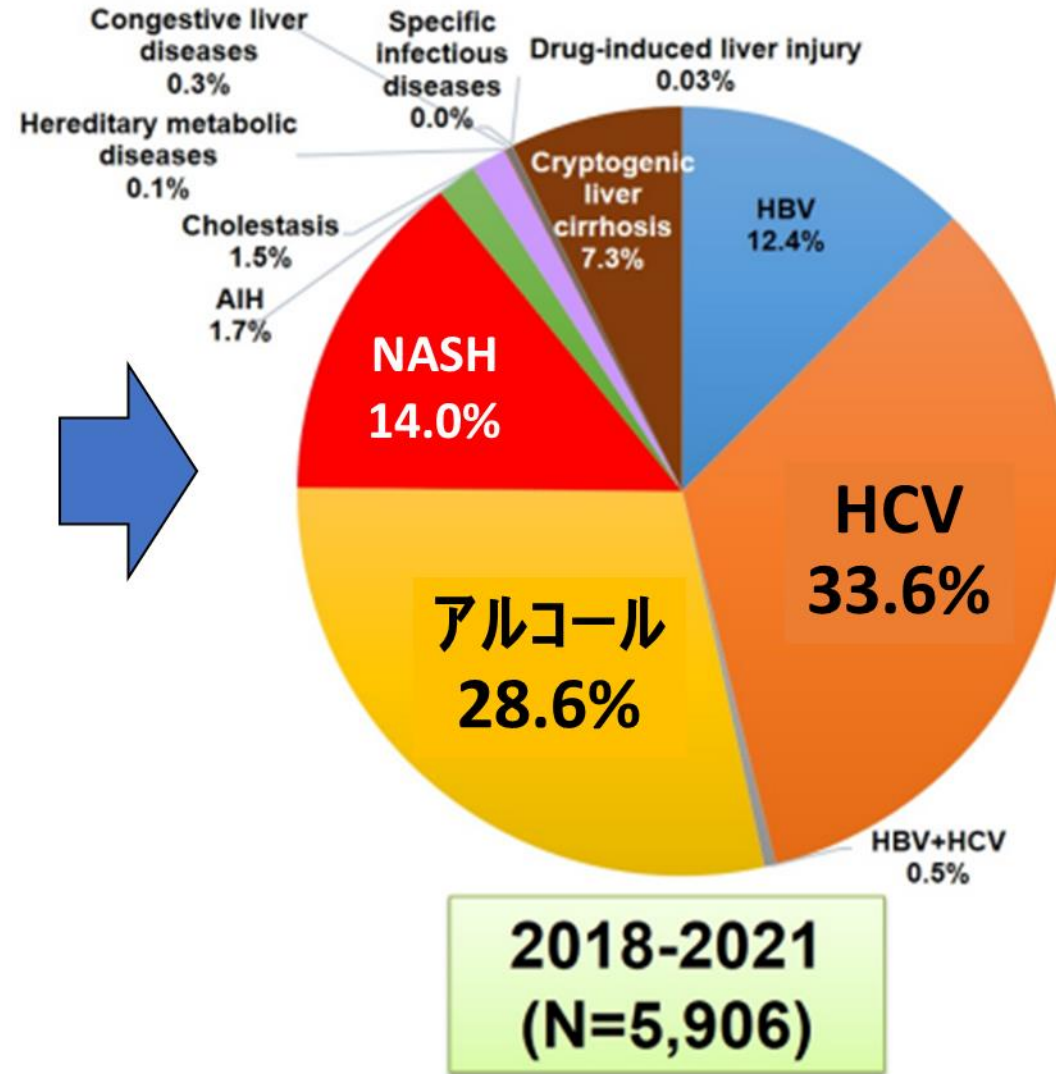
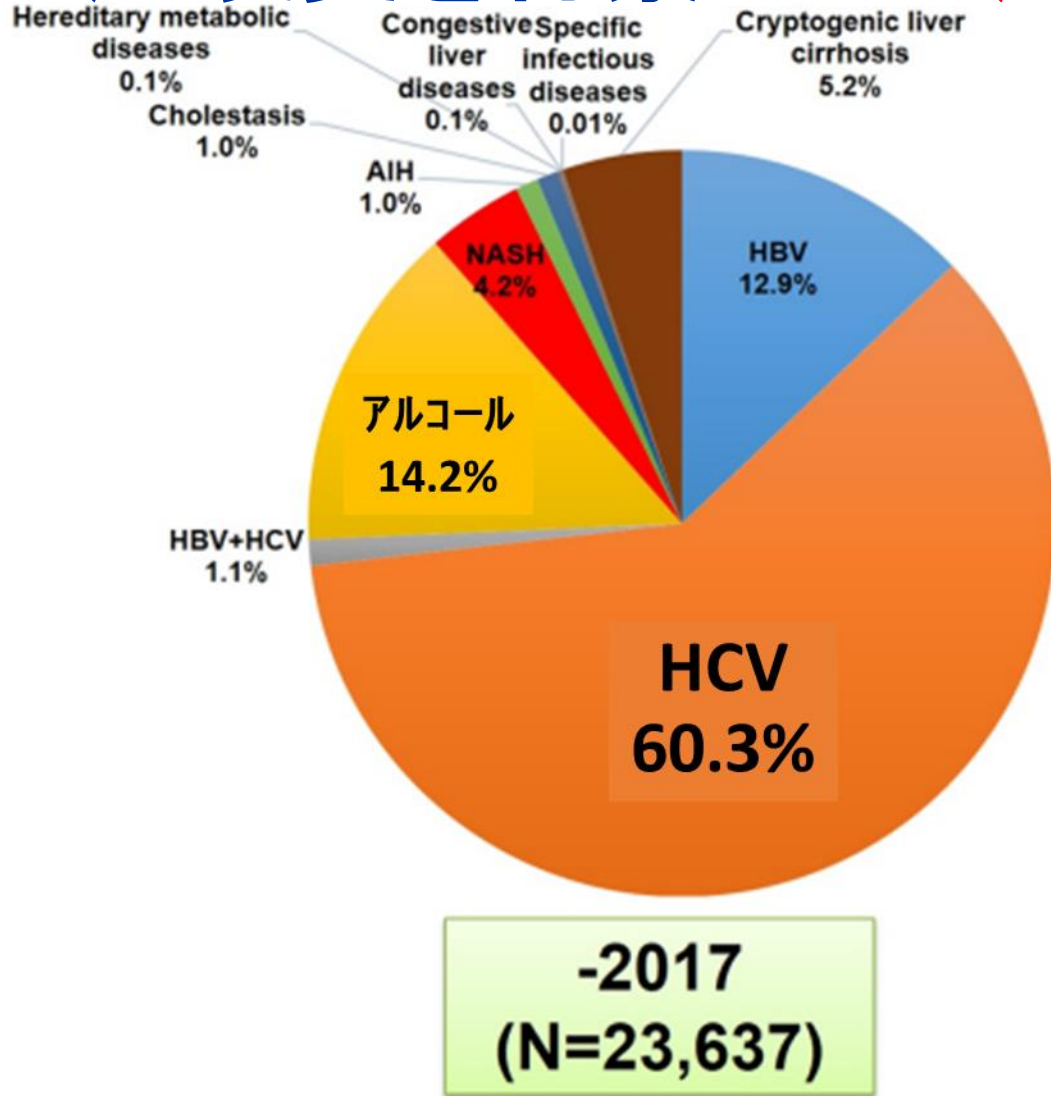
⑤ **HBx inhibitors**
(Nitazoxanide, CRV-431)

⑥ **HBsAg release inhibitors**
NAPs (REP2139, REP2165)

⑦ **NUCs or RNase H inhibitors**

HBs抗原まで消失させる薬剤を開発することで更なる予後改善が期待される

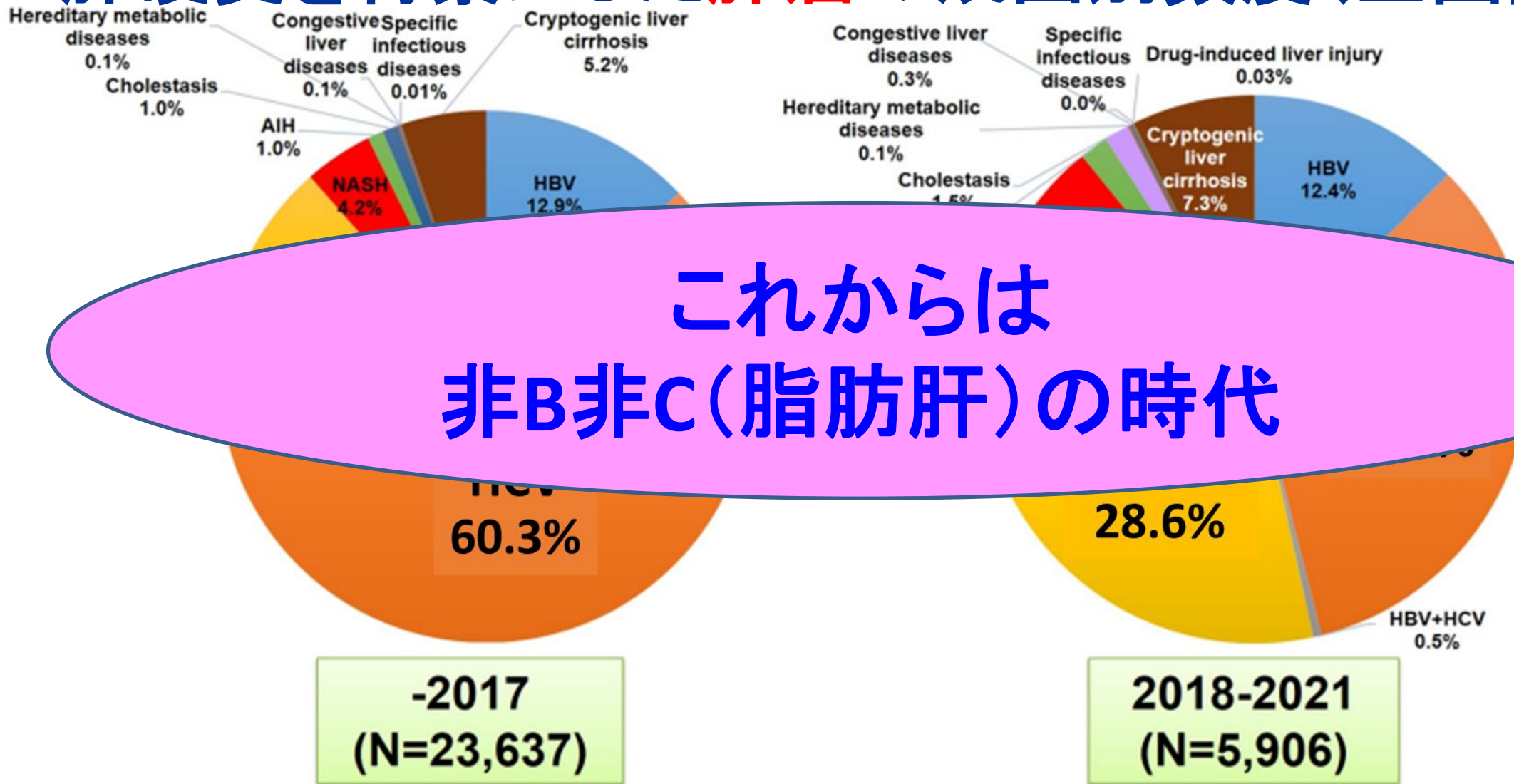
肝硬変を背景にした**肝癌**の成因別頻度（全国調査）



Hepatol Res 2024;54:763-772. 2023年6月 第59回肝臓学会総会（奈良）

HCV減少、非B非C型（NASH・アルコール）が増加

肝硬変を背景にした**肝癌**の成因別頻度(全国調査)



Hepatol Res 2024;54:763-772. 2023年6月 第59回肝臓学会総会(奈良)

HCV減少、非B非C型(NASH・アルコール)が増加

虎の門病院肝臓内科疾患内訳・患者数の動向

芥田外来・疾患内訳(実数)

健診・肝疾患相談
センターと連携

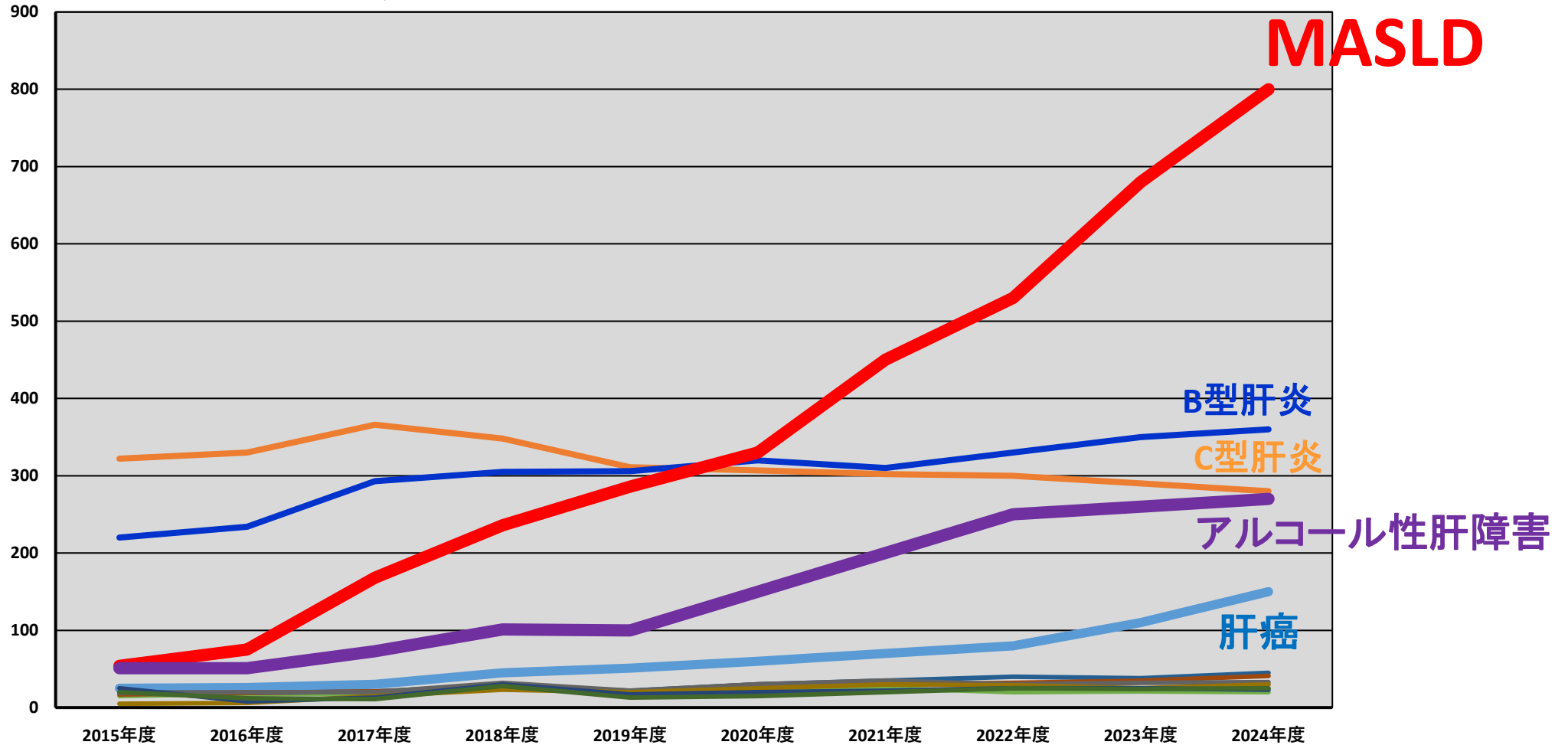


荒瀬先生 鈴木先生



川村医長

脂肪肝外来開設



MASLDを中心に外来数が増加、脂肪肝と肝臓に時代はシフト

MASLD診療ガイドライン2025作成委員会メンバー

芥田 憲夫
小木曾 智美
池嶋 健一
大塚 基之
川口 巧
川中 美和
高橋 宏和
玉城 信治
中川 勇人
疋田 隼人
藤井 英樹
山口 寛二
米田 正人

虎の門病院
東京女子医大
順天堂大
岡山大
久留米大
川崎医大
佐賀大
武蔵野赤十字病院
三重大
大阪大
大阪公立大
京都府立医大
横浜市立大

委員長
副委員長
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員
委員

概念・定義	芥田*、小木曾
疫学・自然経過	藤井*、玉城
・有病率	藤井
・肝疾患イベント(線維化進行/肝硬変/肝癌)	中川
・非肝疾患イベント(脳心血管/肝外悪性疾患を総論的に)	玉城
病態	中川*、大塚
・環境要因	池嶋
・遺伝要因	山口
・インスリン抵抗性	大塚
・肝細胞障害	大塚
併存疾患	疋田*、藤井
・2型糖尿病	川口
・肥満	藤井
・脂質異常症	疋田
・その他(OSAS/内分泌/高血圧/高尿酸など)	藤井
・脳心血管疾患(各論的に)	高橋
・慢性腎障害	川中
・肝外悪性疾患(各論的に)	玉城
診断	米田*、玉城
・肝生検	藤井
・非侵襲的診断(採血)	川中
・非侵襲的脂肪化診断(画像)	玉城
・非侵襲的線維化診断(画像)	米田
・消化器専門医への紹介基準	川口
フォローアップ	大塚*、高橋
・肝硬変/肝癌フォローアップ	大塚
・脳心血管専門家への紹介	高橋
・肝外悪性疾患スクリーニング	玉城
治療	川口*、山口、米田
・食事療法	藤井
・運動療法	川口
・GLP-1受容体作動薬の関連	米田
・SGLT2阻害薬	中川
・ピオグリタゾン	川中
・脂質代謝改善薬(スタチン/ペマフィブラート)	疋田
・代謝改善薬全般	池嶋
・ビタミンE	川中
・肥満手術	川口
・肝移植	高橋

虎の門病院の脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕） 9 959例に基づく今後の展望

- 1) 肝生検は必要か？
- 2) 肝臓以外のイベントを如何に拾い上げるか？
- 3) 高齢者のFIB-4 indexカットオフは？
- 4) 食事運動療法（脂肪肝改善入院）進捗状況

虎の門病院の脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕） 9 959例に基づく今後の展望

1) 肝生検は必要か？

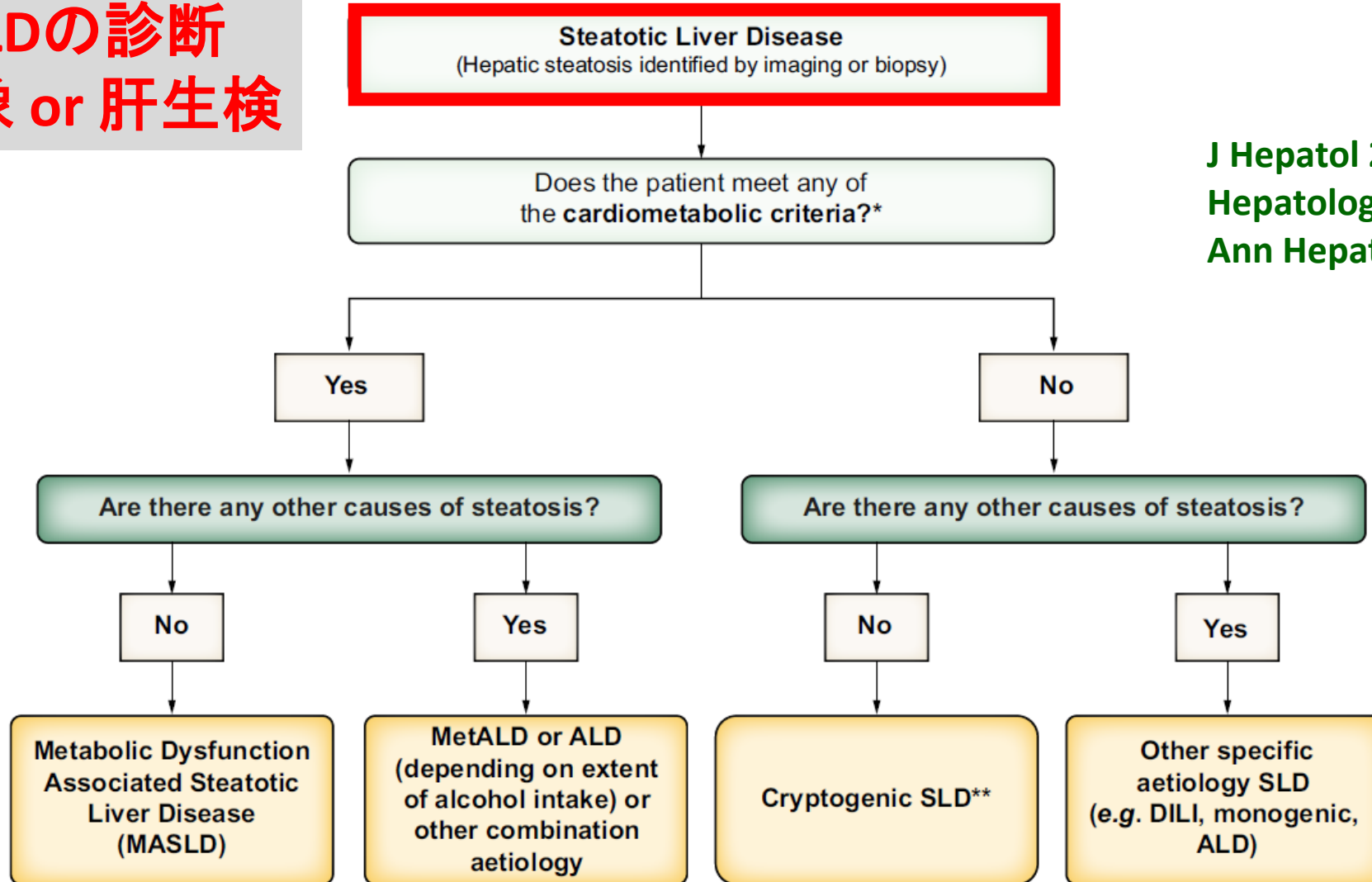
2) 肝臓以外のイベントを如何に拾い上げるか？

3) 高齢者のFIB-4 indexカットオフは？

4) 食事運動療法（脂肪肝改善入院）進捗状況

SLD診断は画像または肝生検による診断からはじまる

SLDの診断
画像 or 肝生検



J Hepatol 2023;79:1542-1556.
Hepatology 2023;78:1966-1986.
Ann Hepatol 2023;29:101133.

肝生検から非侵襲的な画像診断の時代にシフト

SLD診断は画像または肝生検による診断からはじまる

SLDの診断
画像 or 肝生検

Steatotic Liver Disease
(Hepatic steatosis identified by imaging or biopsy)

Does the patient meet any of
the cardiometabolic criteria?*

J Hepatol 2023;79:1542-1556.
Hepatology 2023;78:1966-1986.
Ann Hepatol 2023;29:101133.

非侵襲的診断の時代

No

Metabolic Dysfunction
Associated Steatotic
Liver Disease
(MASLD)

Yes

MetALD or ALD
(depending on extent
of alcohol intake) or
other combination
aetiology

No

Cryptogenic SLD**

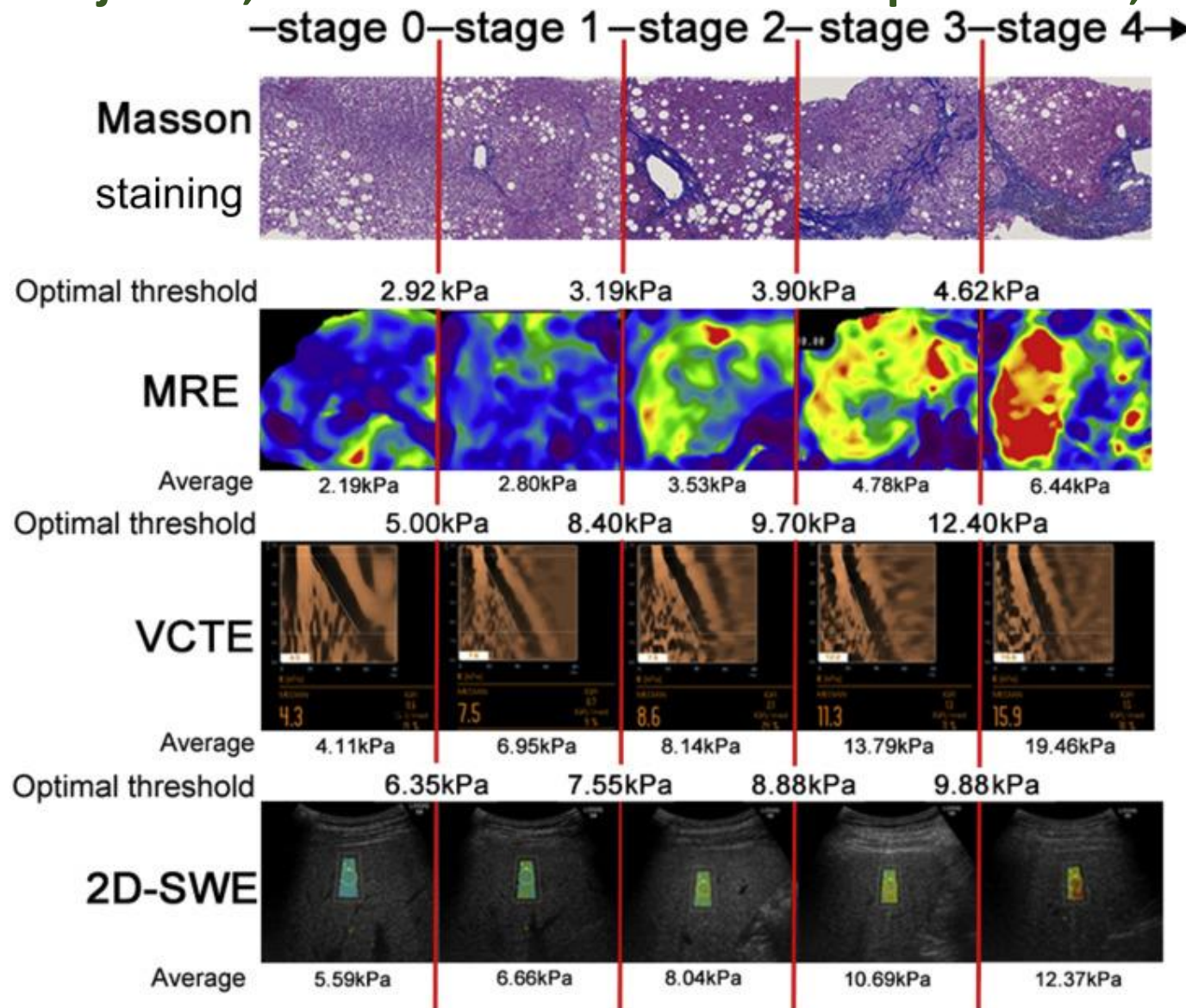
Yes

Other specific
aetiology SLD
(e.g. DILI, monogenic,
ALD)

肝生検から非侵襲的な画像診断の時代にシフト

MASLD肝線維化診断における画像診断の有用性

Imajo K, Nakajima A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:908-917.



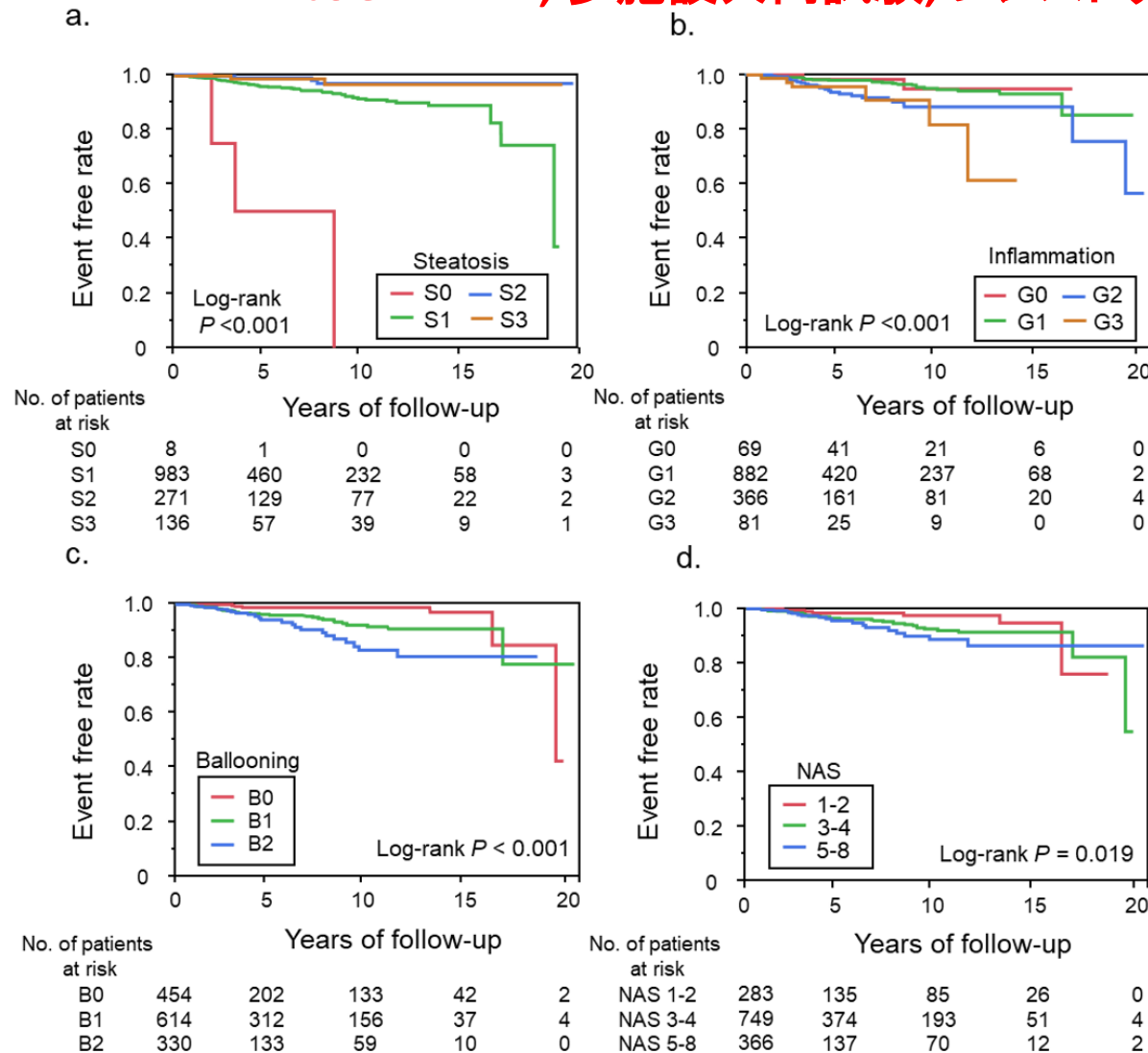
肝線維化診断は画像診断で代用できる

本邦における肝生検MASLDの実態－活動性の重要性を支持する報告－

JSG-NAFLD. Fujii H, Nakajima A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:370-379.

JSG-NAFLD, 多施設共同試験, レジストリー研究, 本邦の肝生検NAFLD 1,398例

多変量解析では肝線維化よりも
MASHの有無が有力な要因であった



		Hazard ratio	95% CI of HR	P value
Model 1				
NASH	No	1 [Reference]		
	Yes	2.62	1.00-6.83	0.049
Fibrosis	Stage 0	1 [Reference]		
	Stage 1	0.90	0.29-2.86	0.86
	Stage 2	0.71	0.20-2.55	0.60
	Stage 3	1.35	0.36-5.11	0.66
	Stage 4	3.75	0.74-19.0	0.110
Model 2				
NASH	No	1 [Reference]		
	Yes	1.73	0.63-4.74	0.29
Fibrosis	Stage 0	1 [Reference]		
	Stage 1	0.78	0.23-2.59	0.68
	Stage 2	0.57	0.15-2.20	0.42
	Stage 3	1.20	0.30-4.83	0.80
	Stage 4	2.96	0.52-16.9	0.22

MASLDの予後に線維化よりも活動性の重要性が報告されている

本邦における肝生検MASLDの実態－活動性の重要性を支持する報告－

JSG-NAFLD. Fujii H, Nakajima A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:370-379.

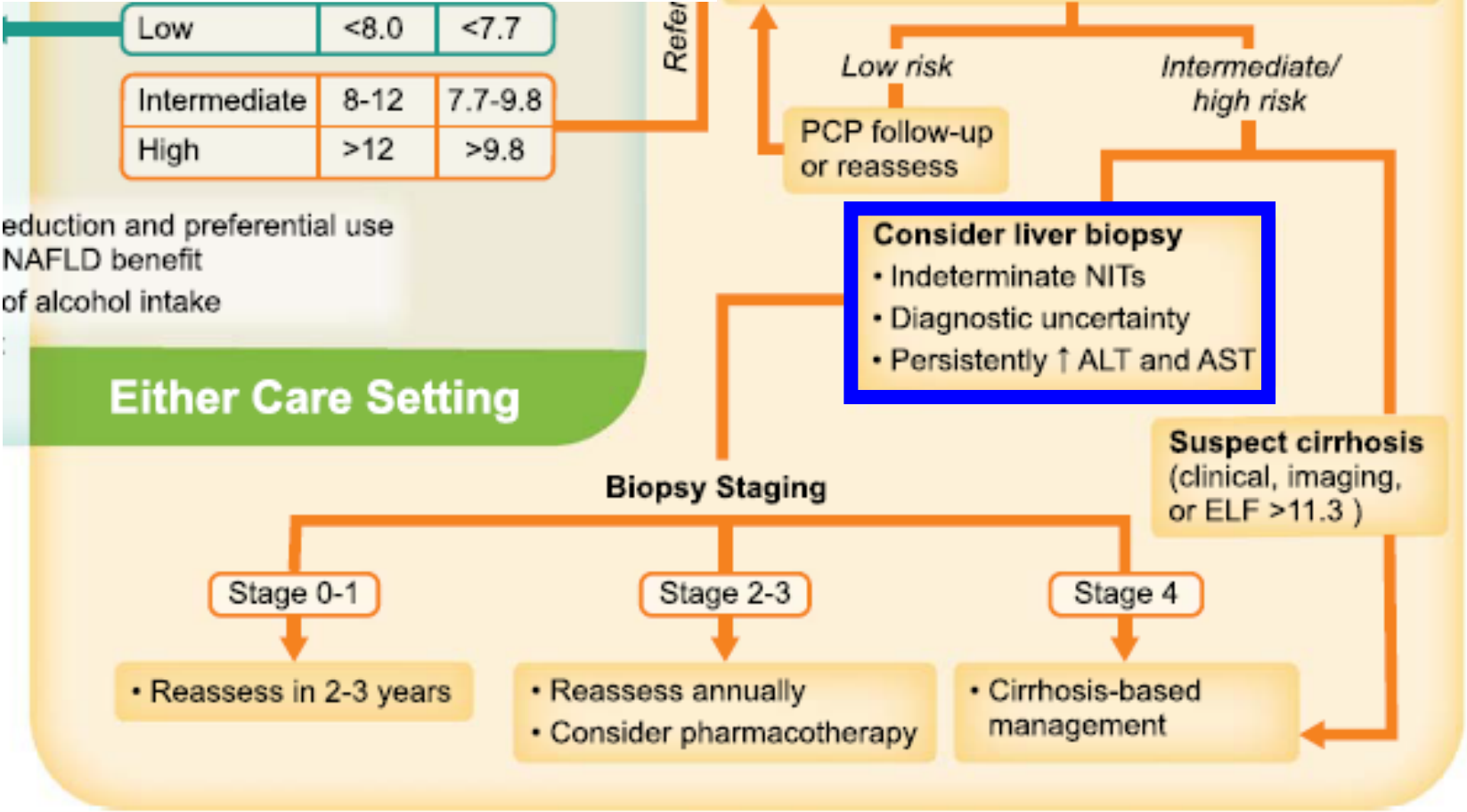
JSG-NAFLD, 多施設共同試験, レジストリー研究, 本邦の肝生検NAFLD 1,398例



MASLDの予後に線維化よりも活動性の重要性が報告されている

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohit Loomba⁸



AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
 Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |

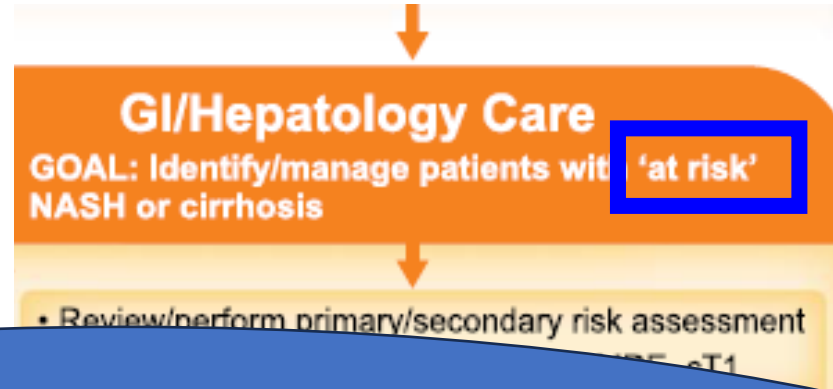


肝生検適応例（真のハイリスクは画像だけでは不十分）

- at-risk MASH疑い（**NAS $\geq$ 4**かつ**Stage $\geq$ 2**のMASH）
- 持続的**AST/ALT**高値
- 非侵襲的検査の結果が矛盾
- 他疾患合併など診断困難（PBC, AIH等）

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohit Lo



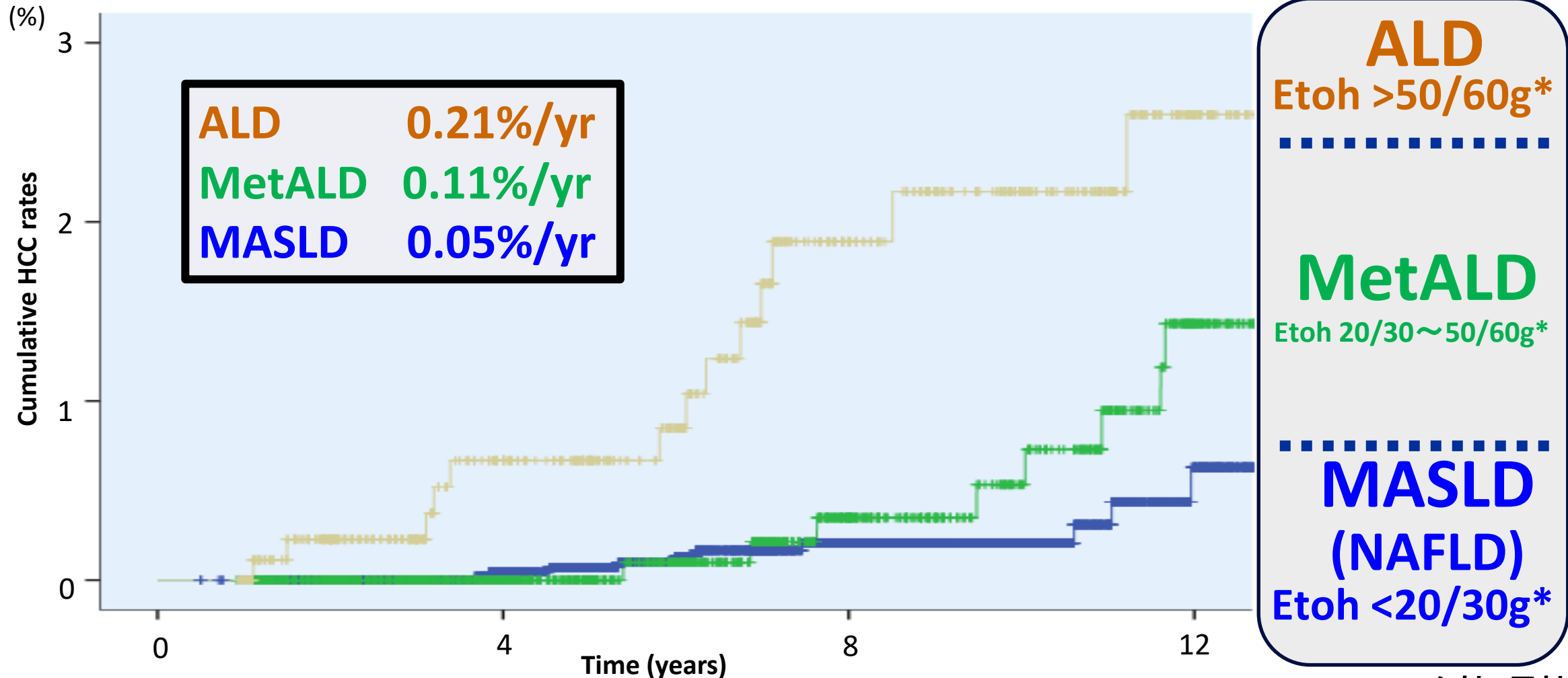
しかし
大半の症例が非侵襲的診断
の時代

虎の門病院の脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕） 9 959例に基づく今後の展望

- 1) 肝生検は必要か？
- 2) 肝臓以外のイベントを如何に拾い上げるか？**
- 3) 高齢者のFIB-4 indexカットオフは？
- 4) 食事運動療法（脂肪肝改善入院）進捗状況

虎の門病院における腹部超音波検査で脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕）と診断された9 959例からのエタノール摂取量別累積肝発癌率

Steatotic Liver Disease

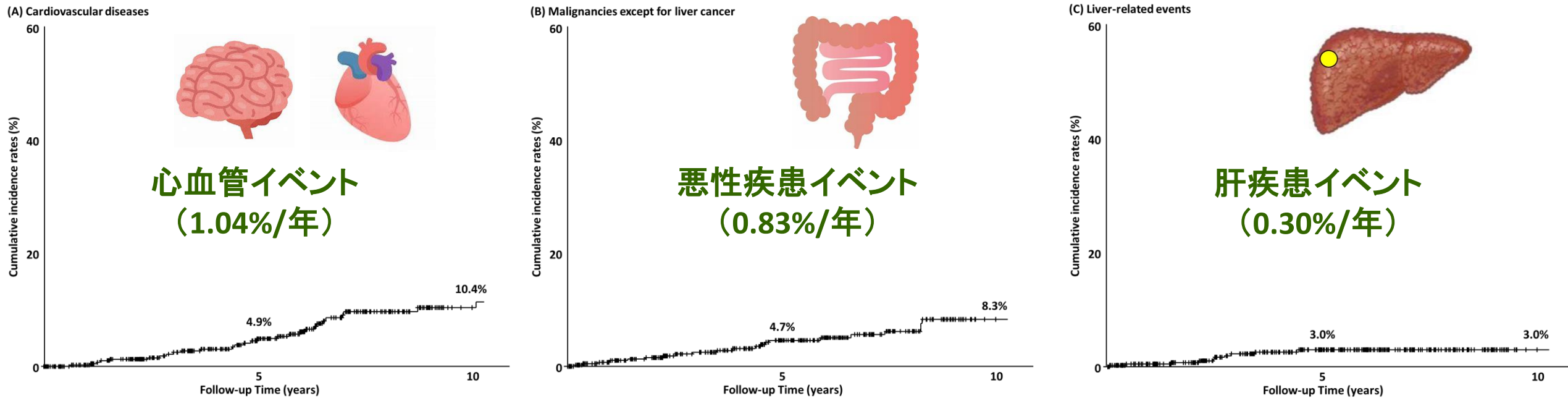


*女性/男性

エタノール摂取量は肝発癌率に影響する。MASLDの発癌率は高くない

虎の門病院の組織学的にMASLDと診断された552例における各種イベント発生頻度

カテーテル技術が進歩し、保健医療制度が整っている
CVDや他臓器癌の死亡が少ない



心血管イベント; 虚血性心疾患、心臓弁膜症、不整脈、心不全、高血圧、心内膜炎、血管疾患、脳卒中。
肝疾患イベント; 肝癌、肝性脳症、食道胃静脈瘤、腹水、黄疸。

Akuta N, et al. BMC Gastroenterol 2021;21:434.

イベント発生頻度は心血管＞悪性疾患＞肝疾患の順番であった

本邦におけるMASLDの実態－肝関連イベント以外における線維化のインパクト－

JSG-NAFLD. Fujii H, Nakajima A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:370-379.

JSG-NAFLD, 多施設共同試験, レジストリー研究, 本邦の肝生検NAFLD 1,398例

	Overall mortality	Liver-related mortality	Nonliver-related mortality
All patients	5.34 (4.02–7.08)	2.34 (1.52–3.58)	2.89 (1.97–4.28)
Stage 0	3.12 (1.30–7.49)	0.62 (<0.001–4.42)	2.49 (0.94–6.64)
Stage 1	5.13 (3.27–8.04)	1.62 (0.73–3.60)	3.51 (2.04–6.04)
Stage 2	4.89 (2.78–8.61)	2.04 (0.85–4.90)	2.45 (1.10–5.44)
Stage 3	8.15 (4.24–15.7)	5.44 (2.44–12.1)	2.72 (0.88–8.43)
Stage 4	24.2 (7.82–75.1)	24.2 (7.82–75.1)	ND
NASH			
No	2.62 (1.31–5.24)	0.98 (0.32–3.04)	1.64 (0.68–3.93)
Yes	6.74 (4.94–9.19)	3.03 (1.91–4.81)	3.54 (2.31–5.43)
Active NASH (NAS $\geq$ 4 + F $\geq$ 2)	6.94 (4.42–10.9)	4.02 (2.22–7.25)	2.58 (1.23–5.41)

- ・肝臓による死亡はStage4
- ・肝臓以外はStage無関係

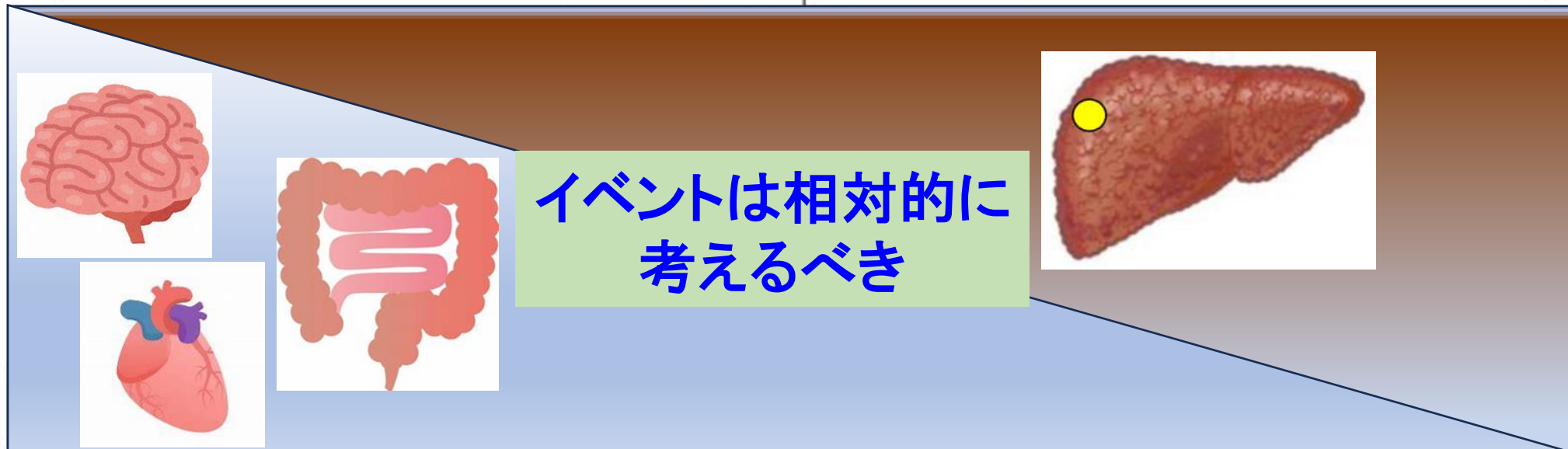
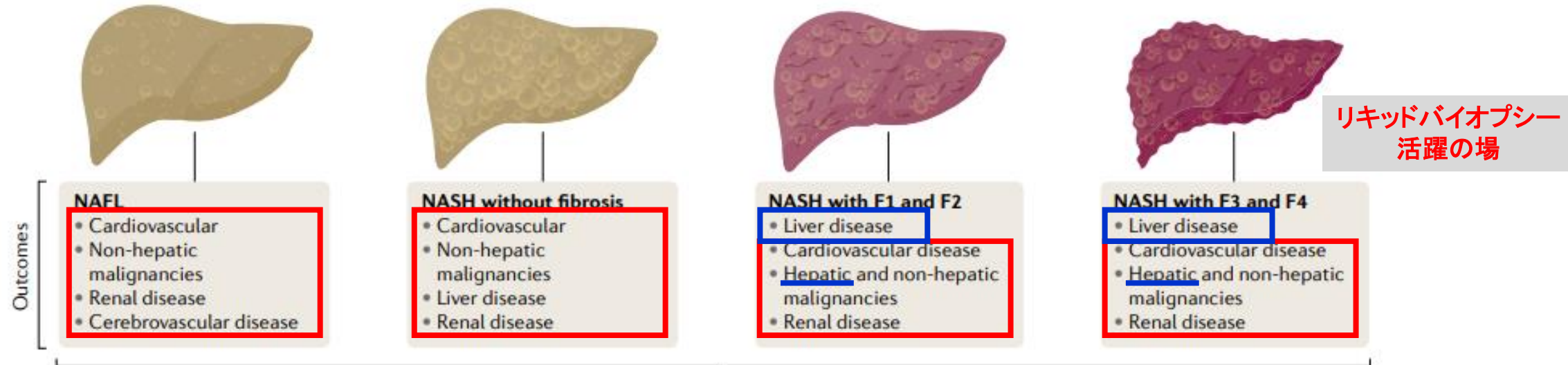
心血管イベント(脳卒中を含む)は
肝関連イベントと同等に発症している

Variables	Before Biopsy	During Follow-up
	Number (CR)	New cases (recurrence)
Liver-related events	n=19 (2)	n=77 (4)
Gastroesophageal varices/bleeding	9	17 (2)
Hepatocellular carcinoma	7 (2)	37 (1)
Decompensated cirrhosis	3	23 (1)
Cardiovascular disease	n=46	n=51 (4)
Coronary artery disease	34	31 (3)
Heart failure	3	5
Arrhythmia	9*	15 (1)†
Stroke	n=25	n=21 (4)
Cerebral infarction	17	14 (3)
Cerebral hemorrhage	6	5 (1)
Subarachnoid hemorrhage	2	2

本邦でも肝関連イベント以外は肝線維化進行例以外にも注意を要する

肝疾患イベントは肝線維化が有る症例の合併症

非肝疾患イベントは肝線維化の有無に寄らない合併症



AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹  | Brent A. Neuschwander-Tetri²  |
Mohammad Shadab Siddiqui³  | Manal F. Abdelmalek⁴  | Stephen Caldwell⁵  |
Diana Barb⁶  | David E. Kleiner⁷  | Rohit Loomba⁸ 

CVDと悪性疾患は線維化が進行していない症例の主な死因 肝疾患は線維化進行例の主な死因

CVD and nonhepatic malignancies are the most common causes of mortality in patients with NAFLD without advanced fibrosis; death from liver disease predominates in patients with advanced fibrosis.

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohit Loomba⁸

カテーテル技術が進歩し、
保健医療制度が整っている
CVDや他臓器癌の死亡が少ない

CVDと悪性疾患は線維化が進行していない症例の主なイベント
肝疾患は線維化進行例の主なイベント

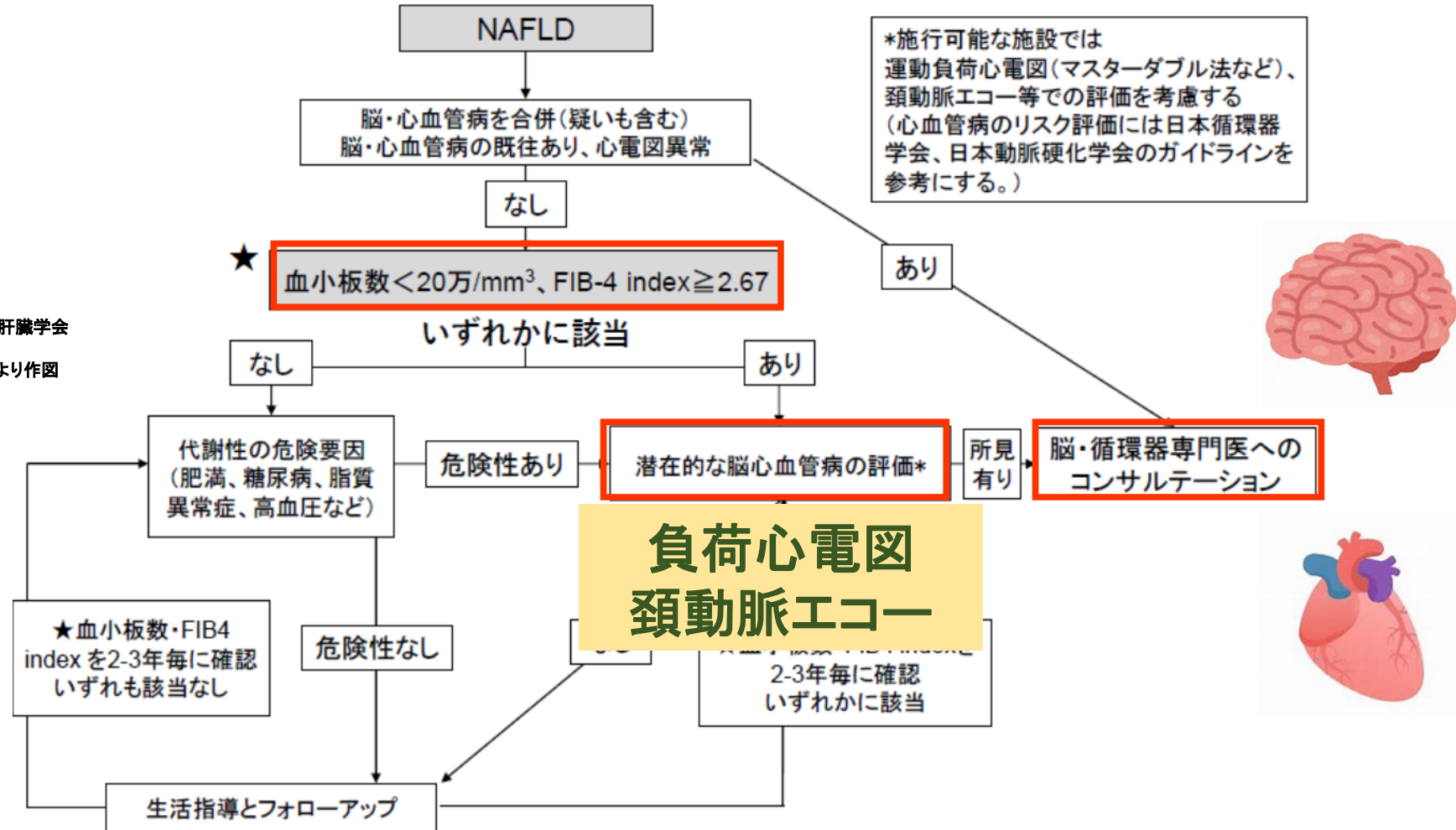
CVD and nonhepatic malignancies are the most common causes of mortality in patients with NAFLD without advanced fibrosis; death from liver disease predominates in patients with advanced fibrosis.

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版)

心血管系リスク症例の絞り込みフローチャート



編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会
南江堂
NAFLD/NASH診療ガイドラインより作図



FIB-4 index等を指標に心血管系リスク症例の絞り込みを推奨している

NAFLD/NASH

心血管



編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会
南江堂
NAFLD/NASH診療ガイドラインより作図



な

代謝性の
(肥満、糖尿
異常症、高

★血小板数・FIB4
indexを2-3年毎に確認
いずれも該当なし

生活指導とフ

FIB-4 index等を指標

「久山町スコア」計算表

リスク	変数	点数
① 性別	男性	7
	女性	0
② 収縮期血圧 (mmHg)	<120	0
	120~129	1
	130~139	2
	140~159	3
	160~	4
③ 糖代謝異常 (糖尿病は含)		0
		1
④ 血清LDL-C (mmHg/dL)		0
	140~159	2
	160~	3
⑤ 血清HDL-C (mmHg/dL)	60~	0
	40~59	1
	<40	2
⑥ 喫煙	なし	0
	あり	2
①~⑥の点数を合計		点

久山町スコア等を
組み込む

久山町研究によるスコア (点)				予測される10年間の 動脈硬化性疾患 発症リスク	分類
40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳		
0~12	0~7	0~1	—	2%未満	低リスク
13以上	8~18	2~12	0~7	2%~10%未満	中リスク
—	19以上	13以上	8以上	10%以上	高リスク

訂第2版)

ヤート

では
(マスターダブル法など)、
の評価を考慮する
ク評価には日本循環器
化学会のガイドラインを



脳・循環器専門医への
コンサルテーション



込みを推奨している

虎の門病院の肝生検MASLDにおける**肝癌以外の悪性疾患**発生頻度

	Total (n=32)	%
大腸癌	8	25%
肺癌	5	16%
膵癌	4	13%
胃癌	3	9%
前立腺癌	3	9%
乳癌	2	6%
子宮癌	2	6%
悪性リンパ腫	2	6%
食道癌	1	3%
腎癌	1	3%
膀胱癌	1	3%



Akuta N, et al. BMC Gastroenterol 2021;21:434.

既報の如く大腸癌の合併例が多い傾向にあった

虎の門病院の肝生検MASLDにおける**肝癌以外の悪性疾患発生頻度**

	Total (n=32)	%
大腸癌	8	25%
肺癌	5	16%

年齢に応じた悪性疾患のスクリーニングが重要

検診や人間ドック等の併用

腎癌	1	3%
膀胱癌	1	3%

Akuta N, et al. BMC Gastroenterol 2021;21:434.

既報の如く大腸癌の合併例が多い傾向にあった

虎の門病院の脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕） 9 959例に基づく今後の展望

- 1) 肝生検は必要か？
- 2) 肝臓以外のイベントを如何に拾い上げるか？
- 3) 高齢者のFIB-4 indexカットオフは？**
- 4) 食事運動療法（脂肪肝改善入院）進捗状況

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版)

かかりつけ医からNAFLD線維化進展例の可能性がある群の拾い上げ
(1次スクリーニング)



編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会
南江堂
NAFLD/NASH診療ガイドラインより作図

健康診断, 人間ドックなど

脂肪肝を指摘

医療機関に定期受診あり

代謝性の危険要因を有する症例
(肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧など)

肝逸脱酵素/腹部超音波検査
で検査所見異常

なし

経過観察

あり

肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値*1
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)] *2などで線維化の存在の疑いあり
FIB-4 index 1.3以上*3, NAFLD fibrosis score (NFS) -1.455以上
- 血小板数 20万/mm³未満

線維化進展例を疑ういずれかの所見

なし

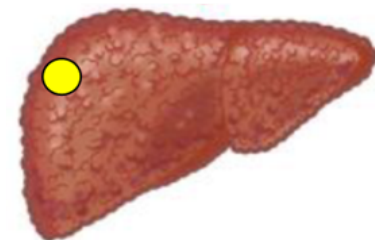
線維化リスク低い

適時採血, 画像をフォローアップ

あり

線維化リスクあり

消化器科へコンサルテーション

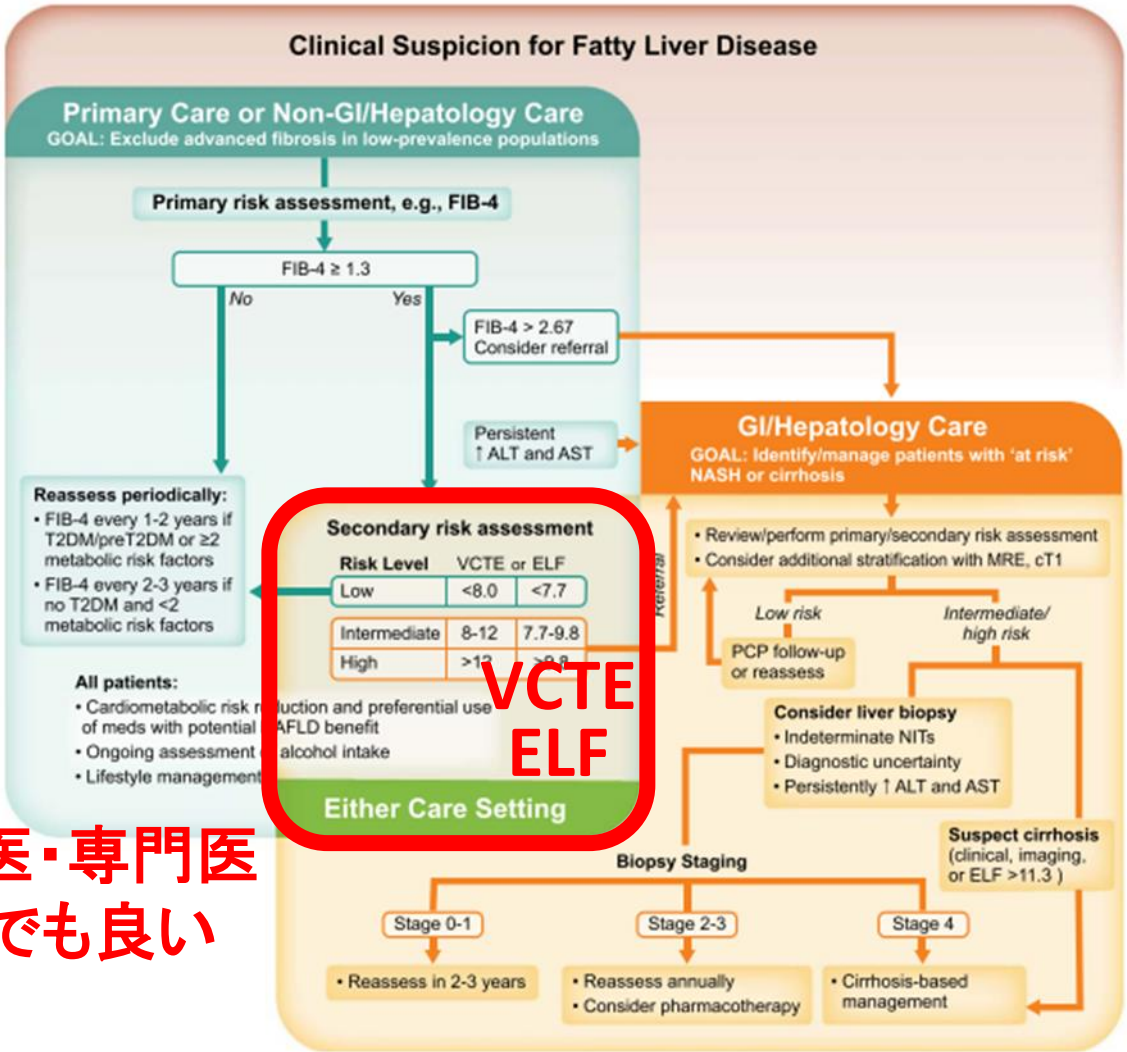


かかりつけ医からの拾い上げとして、健診の脂肪肝、
代謝性危険要因を有する症例はFIB-4 index等で振り分ける

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Hepatology 2023;77:1797-1835.

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abc
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohi



非専門医・専門医
どちらでも良い

Fib-4 index 1.3～2.66を如何なる施設で対処するかが今後の課題

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

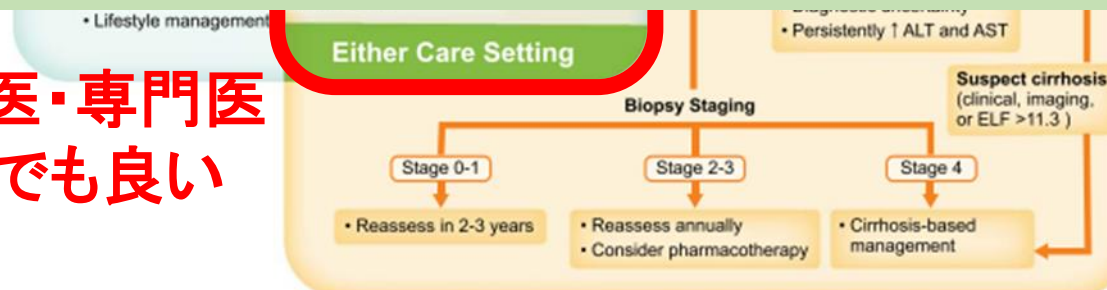
Hepatology 2023;77:1797-1835.

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abc
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohi



In patients older than age 65, a FIB-4 cutoff of >2.0 should be used. FIB-4 has low accuracy in those under age 35; thus, secondary assessment should be considered in those <35 with increased metabolic risk or elevated liver chemistries.

非専門医・専門医
どちらでも良い

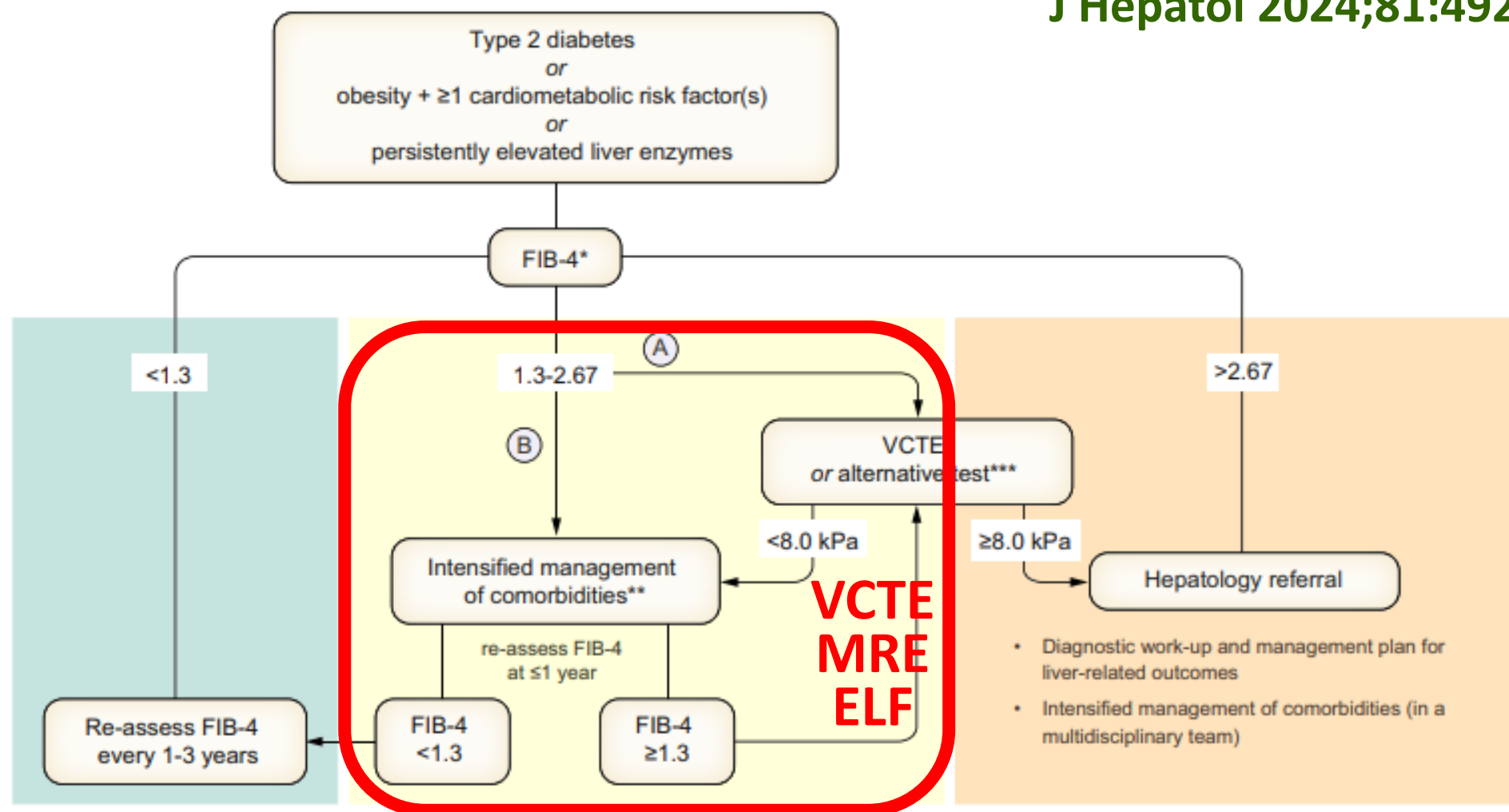


Fib-4 index 1.3～2.66を如何なる施設で対処するかが今後の課題

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver
Association for the Study of Obesity (EASO)

J Hepatol 2024;81:492-542.



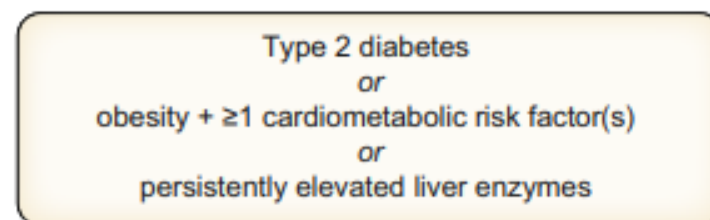
VCTE
MRE
ELF

FIB-4 indexを3群に分けてfollow

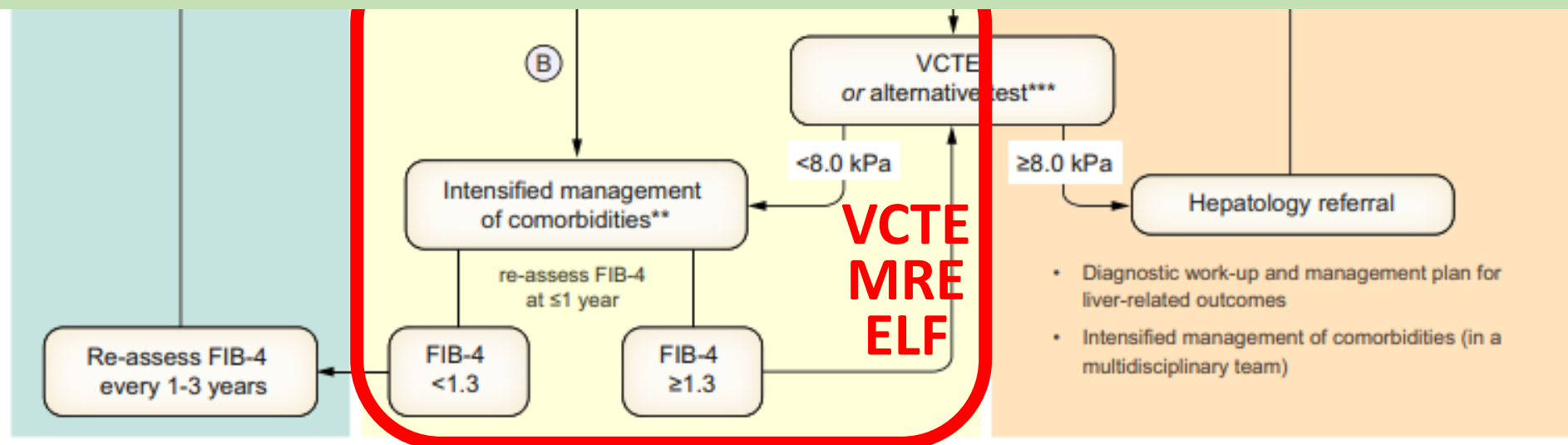
EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver
Association for the Study of Obesity (EASO)

J Hepatol 2024;81:492-542.



**FIB-4 thresholds valid for age ≤ 65 years
(for age >65 years: lower FIB-4 cut-off is 2.0).**



FIB-4 indexを3群に分けてfollow

虎の門病院の脂肪肝（脂肪性肝疾患〔SLD〕） 9 959例に基づく今後の展望

- 1) 肝生検は必要か？
- 2) 肝臓以外のイベントを如何に拾い上げるか？
- 3) 高齢者のFIB-4 indexカットオフは？
- 4) **食事運動療法（脂肪肝改善入院）進捗状況**

FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Rezdiffra (resmetirom) for the treatment of adults with noncirrhotic non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with moderate to advanced liver scarring (fibrosis), to be used along with diet and exercise.

**甲状腺ホルモン受容体β作動薬（Resmetirom）が
MASLDに対する初の薬剤としてFDAで承認された**

March 14, 2024

MASLD症例を対象とした甲状腺ホルモン受容体β作動薬 (Resmetirom) の治療効果

Harrison SA, et al. New Engl J Med 2024;390:497-509.

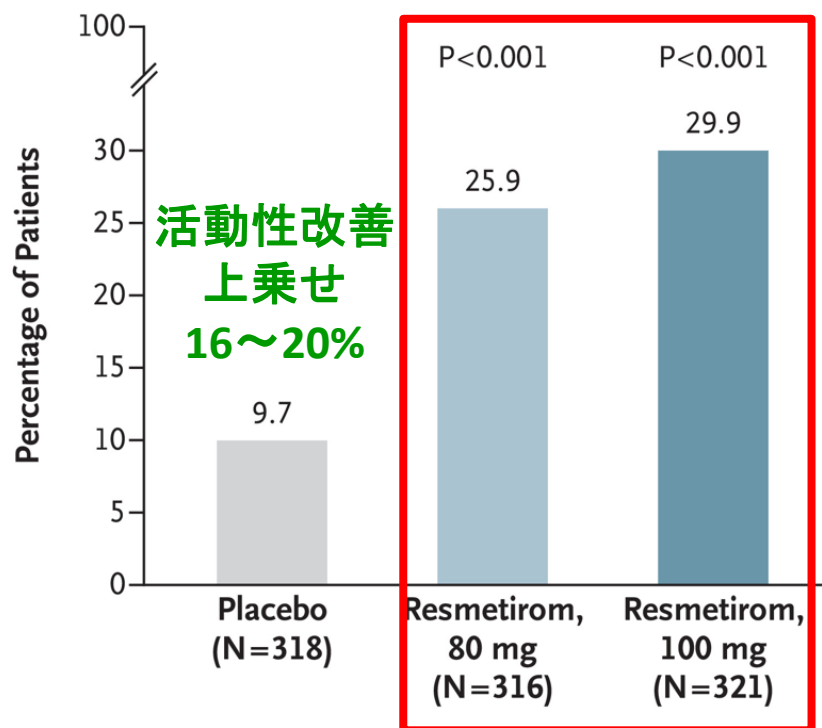
甲状腺ホルモン受容体β作動薬を用いた52週のプラセボ対照試験 (Phase 3 Trial)

Primary end point-1

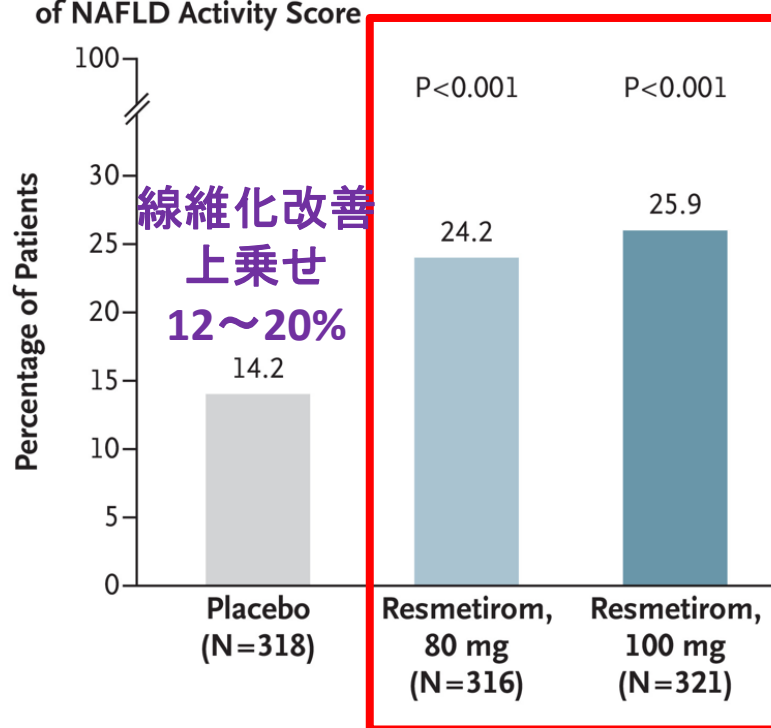
Primary end point-2

Secondary end point

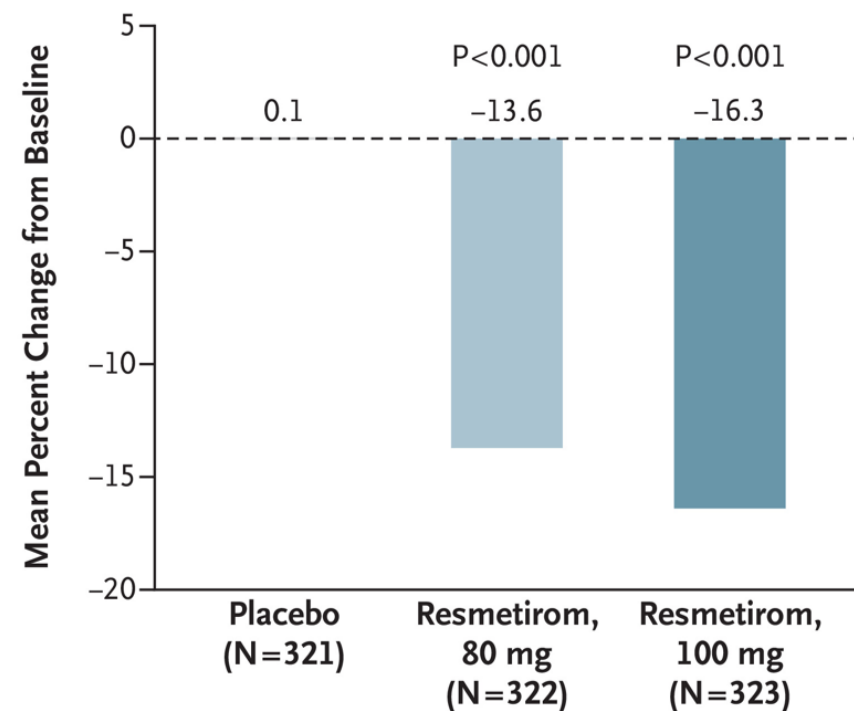
A NASH Resolution with No Worsening of Fibrosis



B Fibrosis Improvement by ≥ 1 Stage with No Worsening of NAFLD Activity Score



C Percent Change in LDL Cholesterol Level at Week 24



線維化悪化を伴わないNASH改善

NASH悪化を伴わない線維化改善

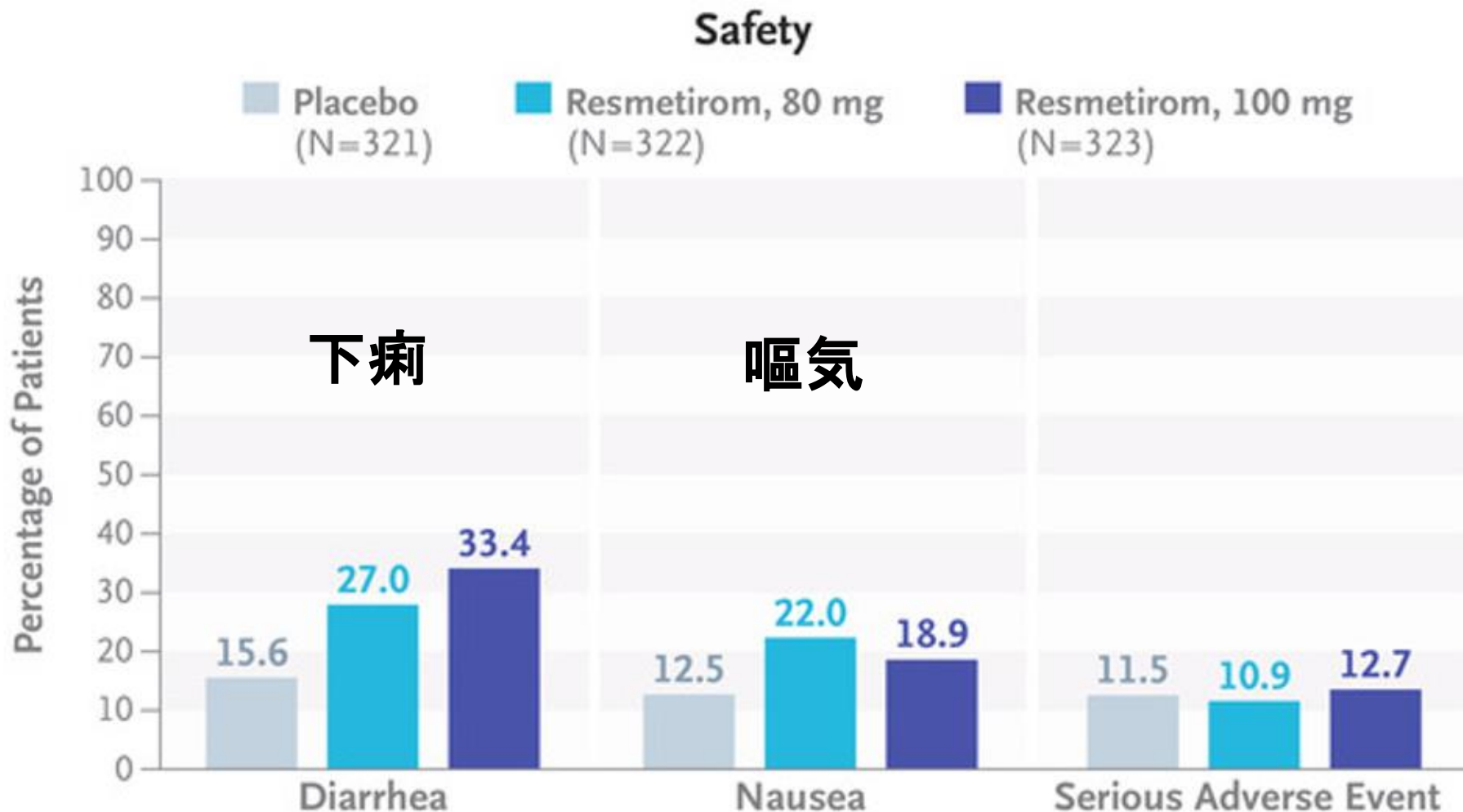
LDL-Cの低下

甲状腺ホルモン受容体β作動薬の臨床試験は活動性と線維化いずれも改善した

MASLD症例を対象とした甲状腺ホルモン受容体β作動薬 (Resmetirom) の治療効果

Harrison SA, et al. New Engl J Med 2024;390:497-509.

甲状腺ホルモン受容体β作動薬を用いた52週のプラセボ対照試験 (Phase 3 Trial)



有害事象 (対照 vs. 実薬80mg/100mg) ; 下痢, 16% vs. 27%/33%; 嘔気, 13% vs. 22%/19%

MASLD症例を対象とした甲状腺ホルモン受容体β作動薬 (Resmetirom) の治療効果

Harrison SA, et al. New Engl J Med 2024;390:497-509.

甲状腺ホルモン受容体β作動薬を用いた52週のプラセボ対照試験 (Phase 3 Trial)



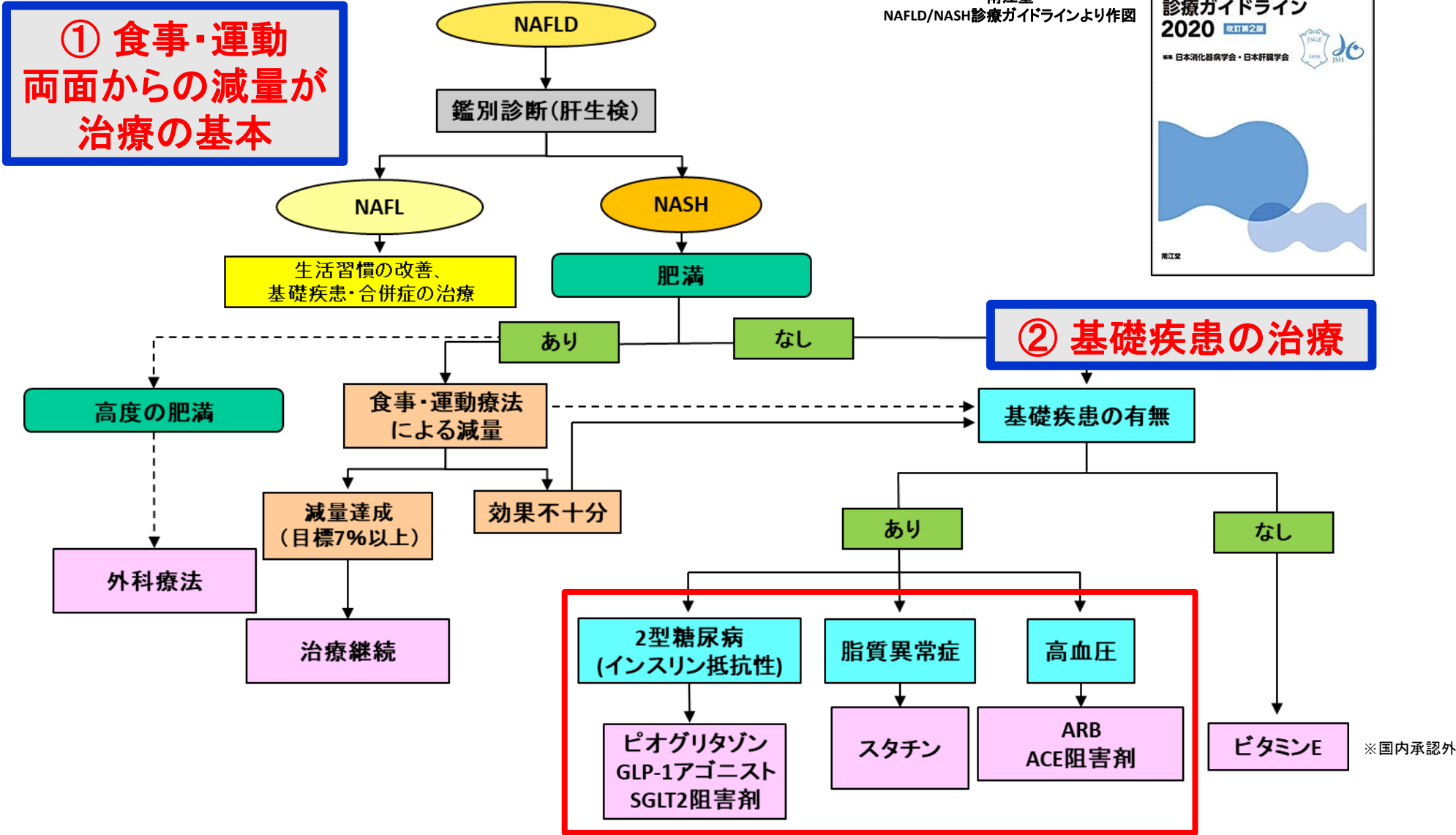
日本ではまだ使えない

Phase 2の臨床試験が必要

有害事象(対照 vs. 実薬80mg/100mg); 下痢, 16% vs. 27%/33%; 嘔気, 13% vs. 22%/19%

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版)

編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会
南江堂
NAFLD/NASH診療ガイドラインより作図



糖尿病・脂質異常・高血圧の治療は肝機能もしくは肝組織を改善

虎の門病院 “脂肪肝改善入院” (2021年6月から)

① 食事・運動
両面からの減量が
治療の基本

Akuta N, et al. Hepatol Res 2023;53:607-617.

入院期間：6日間(月曜日から土曜日)

運動指導 理学療法士からの指導が連日20～40分

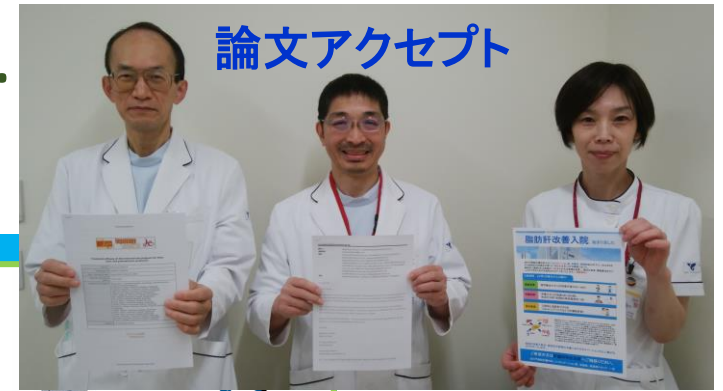
栄養相談 栄養士からの指導1回(30分間)、
体成分分析(体脂肪/筋肉量測定)1回

採血検査 入院時と退院前日の2回
(FIB-4インデックスなどで肝機能評価)

多職種連携・個別化医療

【運動療法】理学療法士から運動強度 4～5 METs の有酸素運動(20～30 分/日)と筋力トレーニング(15～20 分/日)の指導を連日行う。

【食事療法】管理栄養士から 30 分間指導 1 回。食事エネルギー量/日、25～30 kcal/kg × 標準体重。エネルギー産生栄養素比率%、たんぱく質:脂質:糖質が 15～17:25:58～60。



(研究倫理審査委員会承認953)

リハビリテーション部
中道健一 部長



栄養部
土井悦子 部長



食事運動療法における最近の考え方

AASLD practice guidance 2018

20. Weight loss generally reduces HS, achieved either by hypocaloric diet alone or in conjunction with increased physical activity. A combination of a hypocaloric diet (daily reduction by 500-1,000 kcal) and moderate-intensity exercise is likely to provide the best likelihood of sustaining weight loss over time.

21. Weight loss of at least 3%-5% of body weight appears necessary to improve steatosis, but a greater weight loss (7%-10%) is needed to improve the majority of the histopathological features including fibrosis.

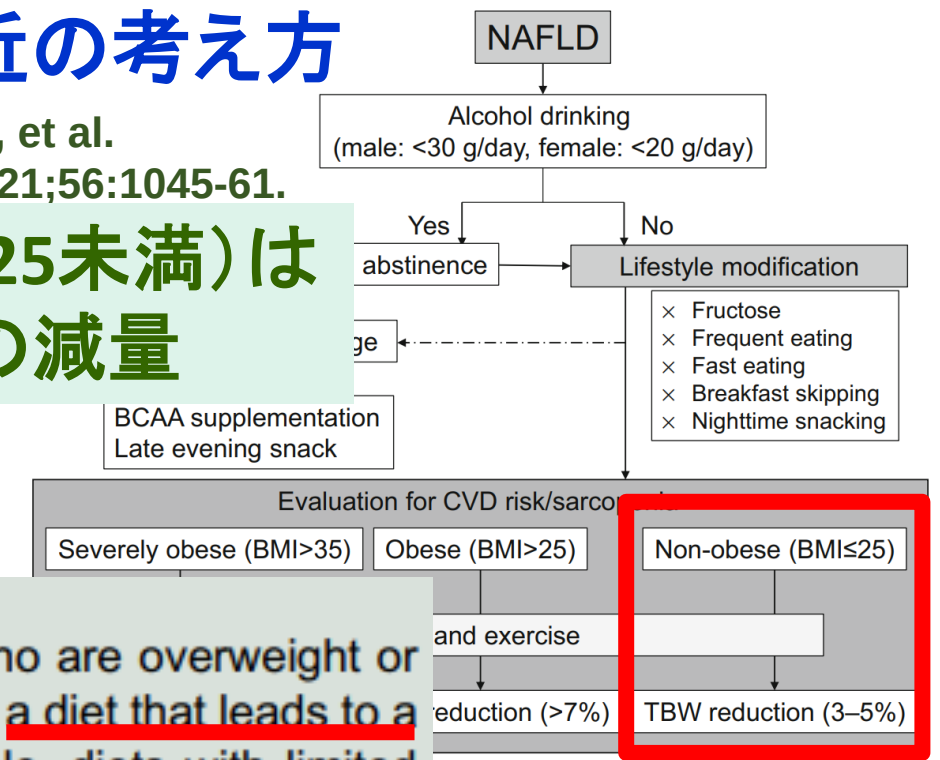
食事500-1000kcalの減量
体重7-10%の減量

AASLD practice guidance 2023

Kamada Y, et al.

J Gastroenterol 2021;56:1045-61.

非肥満例(BMI25未満)は
体重3-5%の減量



Guidance statements:

20. Patients with NAFLD who are overweight or obese should be prescribed a diet that leads to a caloric deficit. When possible, diets with limited carbohydrates and saturated fat and enriched with high fiber and unsaturated fats (e.g., Mediterranean diet) should be encouraged to reduce their additional cardiovascular risk.

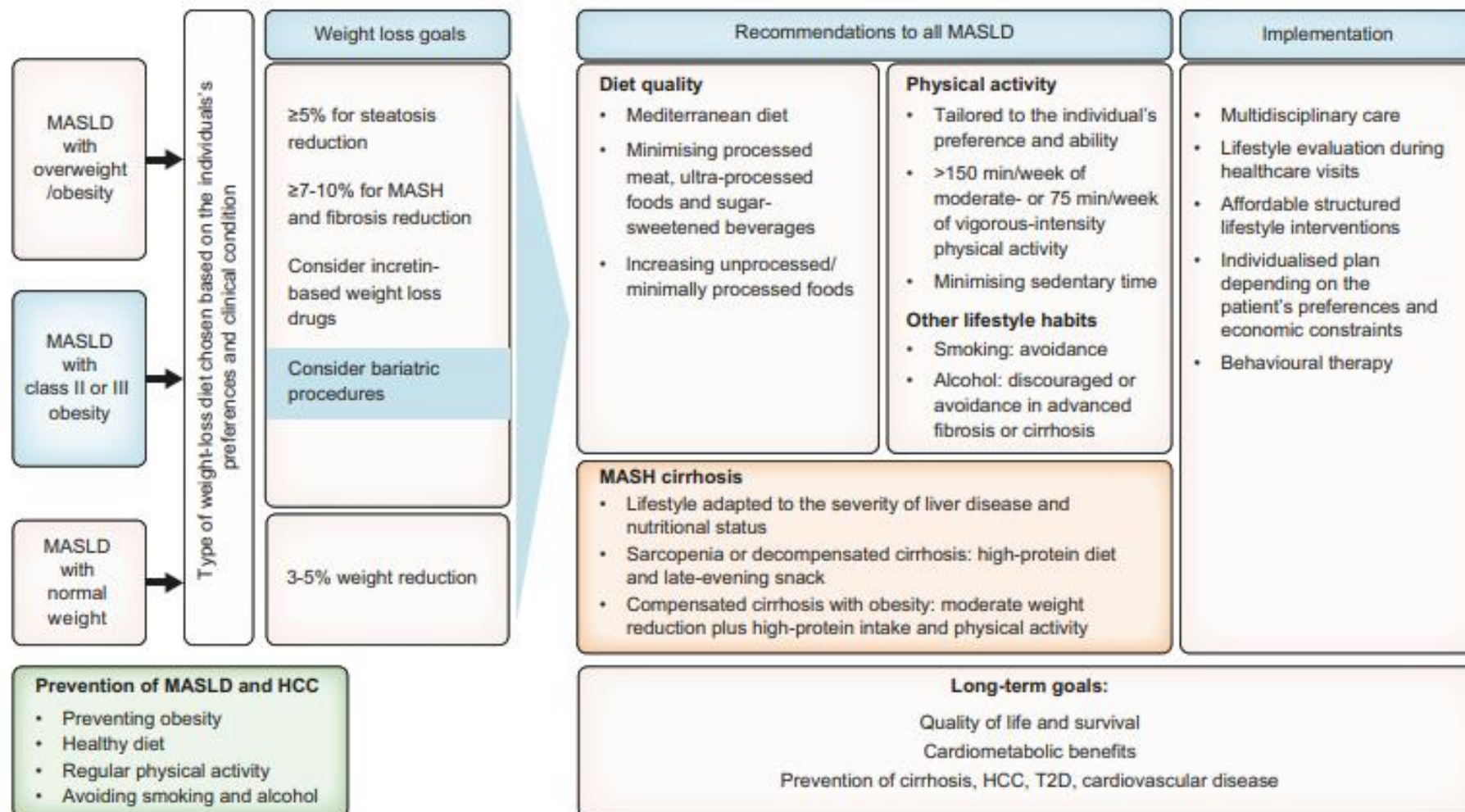
21. Patients with NAFLD should be encouraged to increase their physical activity to the extent possible. Individualized prescriptive exercise recommendations may increase sustainability and have benefits independent of weight loss.

個々に適した運動
持続可能かつ体重減少に
寄らない効果

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

J Hepatol 2024;81:492-542.

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

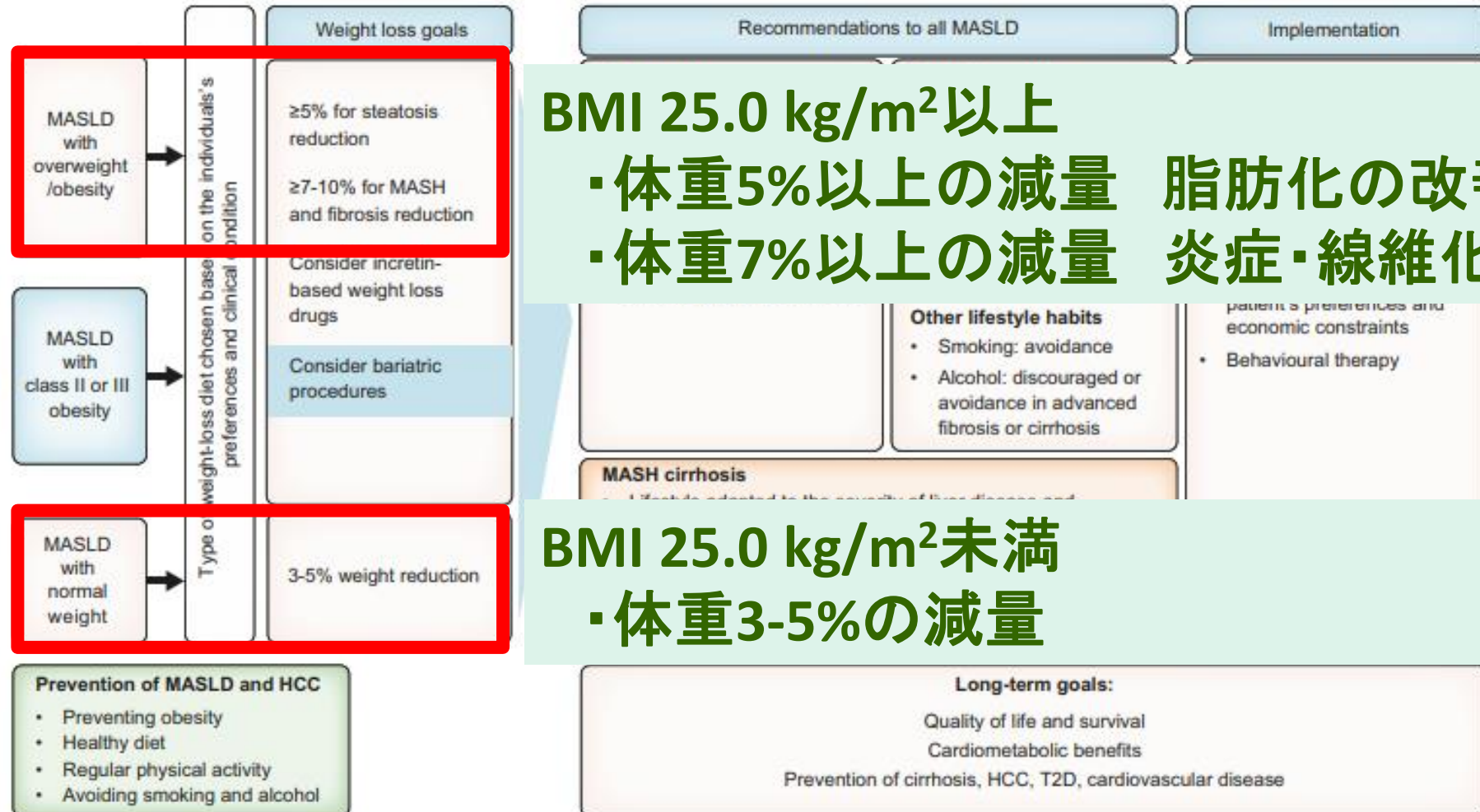


BMIに応じた体重減少の基準が設定された

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

J Hepatol 2024;81:492-542.

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)



BMI 25.0 kg/m²以上

- ・体重5%以上の減量 脂肪化の改善
- ・体重7%以上の減量 炎症・線維化の改善

BMI 25.0 kg/m²未満

- ・体重3-5%の減量

BMIに応じた体重減少の基準が設定された

**EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the
management of metabolic dysfunction-associated steatotic
liver disease (MASLD)[☆]**

J Hepatol 2024;81:492-542.

European Association for the Study of the Liver (EASL)[☆], European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendation

- In adults with MASLD, physical activity and exercise should be recommended to reduce steatosis, tailored to the individual's preference and ability (preferably >150 min/week of moderate or 75 min/week of vigorous-intensity physical activity) (**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).

- ・中等度の負荷; 150分以上/週 (20分以上/日)
- ・高度の負荷; 75分以上/週 (10分以上/日)

**EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the
management of metabolic dysfunction-associated steatotic
liver disease (MASLD)[☆]**

J Hepatol 2024;81:492-542.

European Association for the Study of the Liver (EASL)[☆], European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendation

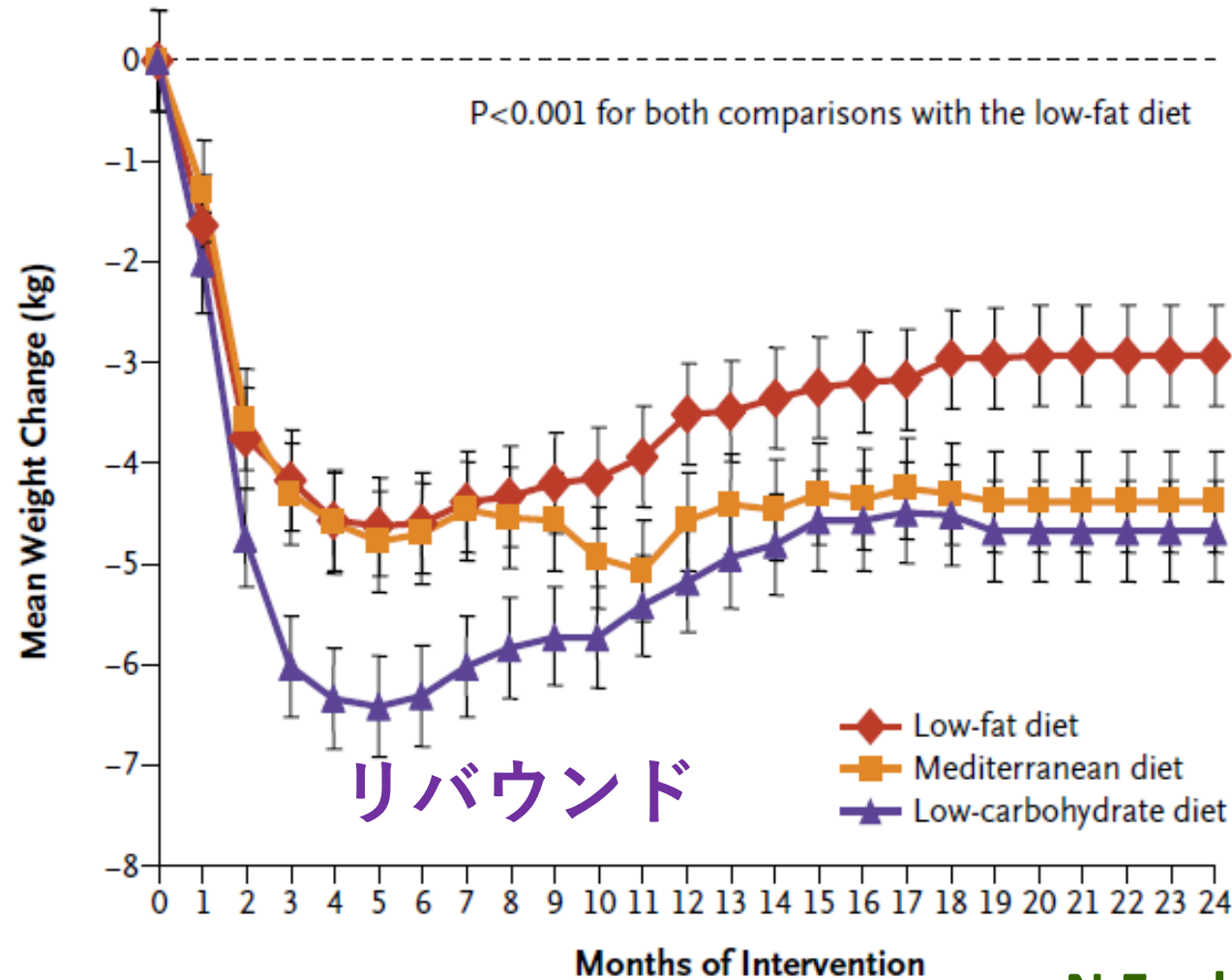
【虎の門病院の運動療法】

理学療法士から運動強度 **4～5 METs** の有酸素運動
(**20～30 分/日**)と筋力トレーニング(**15～20 分/日**)
の指導を連日行う。

consensus).

- ・中等度の負荷;150分以上/週(20分以上/日)
- ・高度の負荷;75分以上/週(10分以上/日)

低糖質食と地中海食における体重の推移



低脂質食
地中海食
低糖質食

N Engl J Med 2008;359:229-41.

地中海食

- ・炭水化物・飽和脂肪酸(控え目)
- ・食物繊維・不飽和脂肪酸(多め)

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohit Loomba⁸

Guidance statements:

20. Patients with NAFLD who are overweight or obese should be prescribed a diet that leads to a caloric deficit. When possible, diets with limited carbohydrates and saturated fat and enriched with high fiber and unsaturated fats (e.g., Mediterranean diet) should be encouraged due to their additional cardiovascular benefits.

Hepatology 2023;77:1797-835.

- ・炭水化物・飽和脂肪酸(控え目)
 - ・食物繊維・不飽和脂肪酸(多め)
- 地中海食など

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendation

- In adults with MASLD, improving diet quality (similar to the Mediterranean dietary pattern), limiting the consumption of ultra-processed food (rich in sugars and saturated fat) and avoiding sugar-sweetened beverages should be recommended to improve histologically or non-invasively assessed liver injury (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

J Hepatol 2024;81:492-542.

AASLD Practice Guidance on the clinical assessment
and management of nonalcoholic fatty liver disease

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Mary E. Rinella¹ | Brent A. Neuschwander-Tetri² |
Mohammad Shadab Siddiqui³ | Manal F. Abdelmalek⁴ | Stephen Caldwell⁵ |
Diana Barb⁶ | David E. Kleiner⁷ | Rohit Loomba⁸

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the
management of metabolic dysfunction-associated steatotic
liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European
Association for the Study of Obesity (EASO)

Guidance statements:

20. Patients with NAFLD who are overweight or
obese should be prescribed a diet that leads to a

Recommendation

【虎の門病院の食事療法】

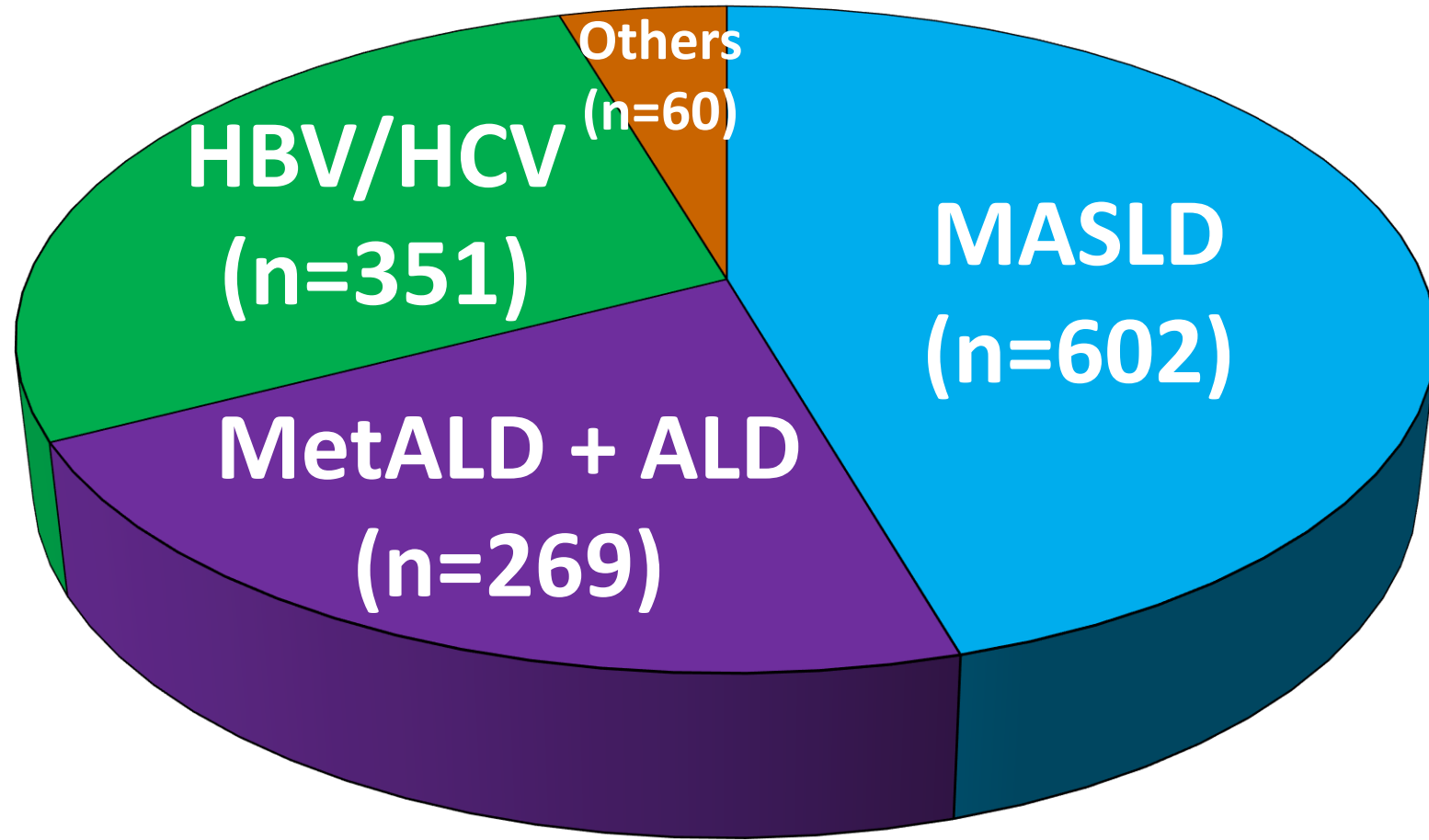
食事エネルギー量/日、25～30 kcal/kg × 標準体重。

エネルギー産生栄養素比率%、

たんぱく質：脂質：糖質が 15～17：25：58～60。

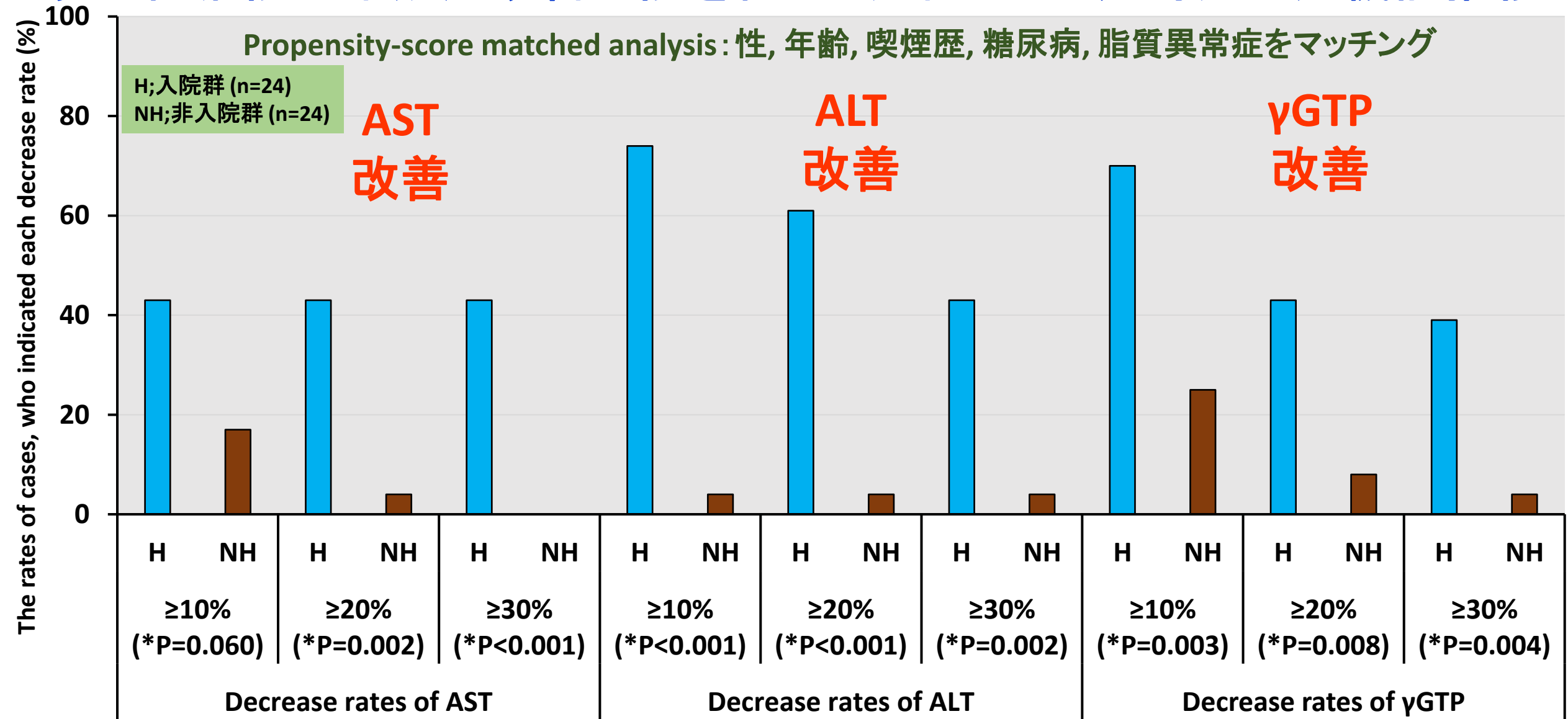
- ・炭水化物・飽和脂肪酸（控え目）
 - ・食物繊維・不飽和脂肪酸（多め）
- 地中海食など

虎の門病院で脂肪肝改善入院を施行又は予定している脂肪肝 延数1,282例の背景



心血管系のかかりつけ医から運動療法を許可されている症例を選択

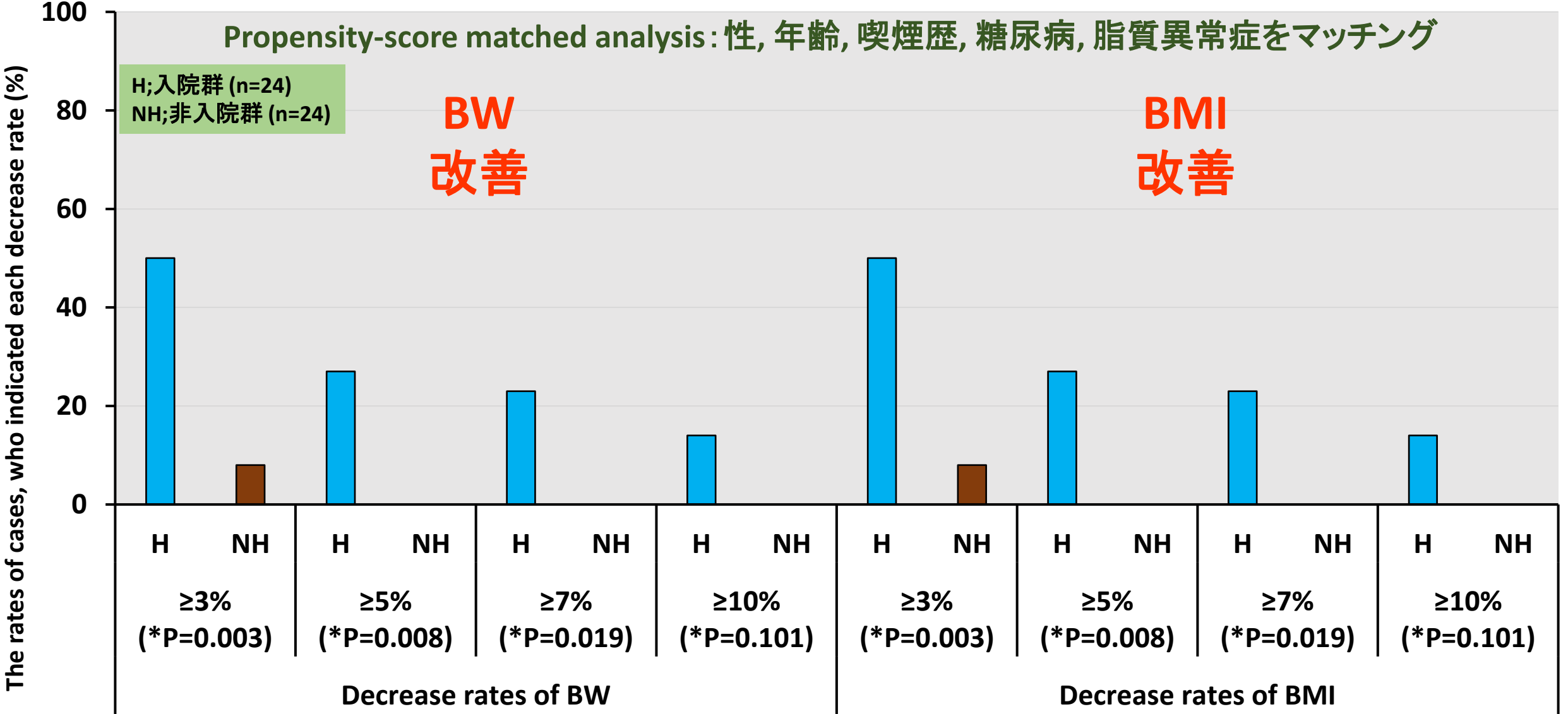
虎の門病院で脂肪肝改善入院を行った症例の6か月時点の肝機能推移



Akuta N, et al. Hepatol Res 2023;53:607-617.

6か月時点の肝機能 (AST/ALT/γGTP) は改善する

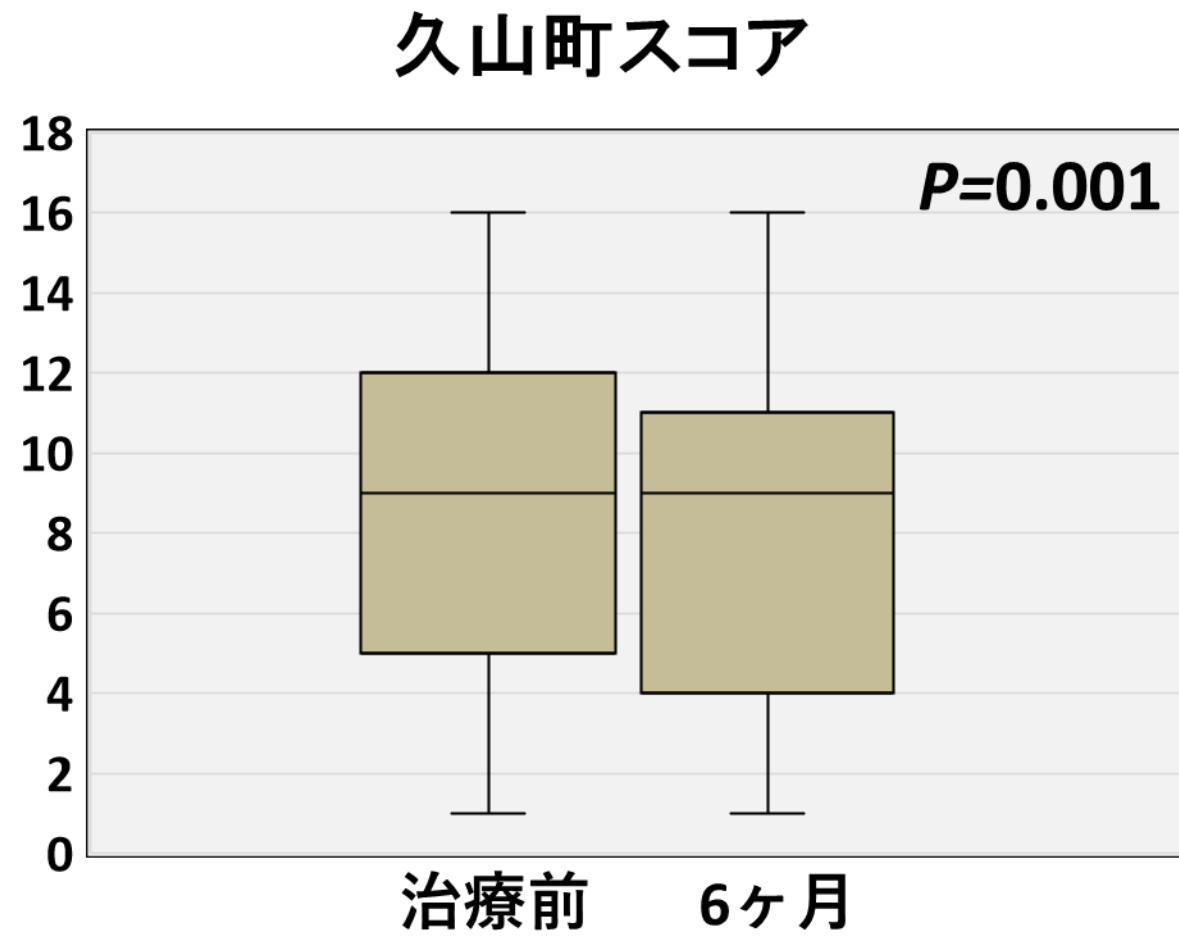
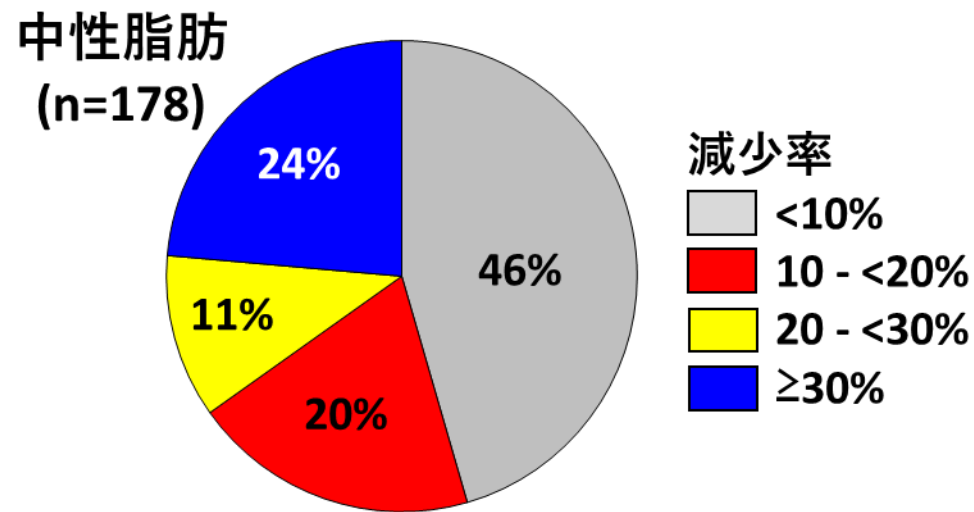
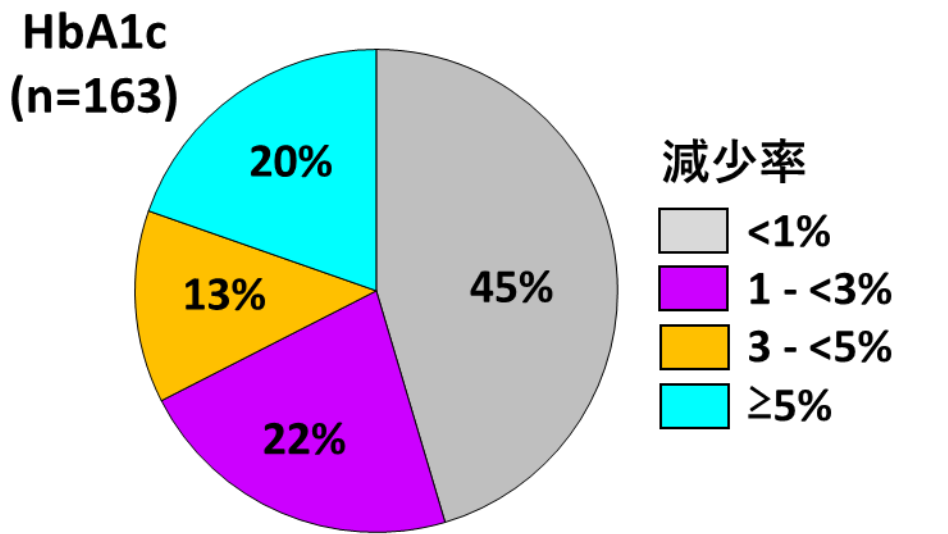
虎の門病院で脂肪肝改善入院を行った症例の6か月時点の体重推移



Akuta N, et al. Hepatol Res 2023;53:607-617.

6か月時点の体重/BMIは改善する

虎の門病院で脂肪肝改善入院を施行した SLD 203例の6か月時点の治療効果 症例を増やしたその後の検討(糖脂質代謝・CVDリスクスコア)



Akuta N, et al. Hepatol Res 2024;54:54-66.

症例を増やした検討で、6か月時点の糖脂質代謝、CVDリスクスコアは改善傾向を示した

虎の門病院における定期的かつ繰り返しの脂肪肝改善入院長期成績

(研究倫理審査委員会承認953)

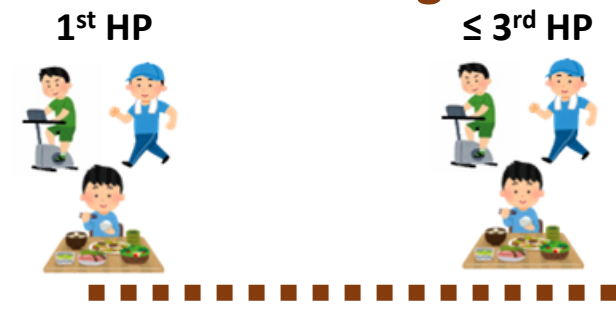
6か月毎の繰り返し入院

Regular and repeated hospitalizations every 6 months (RRH group)



Akuta N, et al. Intern Med 2024 Online ahead of print.

不定期な入院 Irregular hospitalizations (IH group)

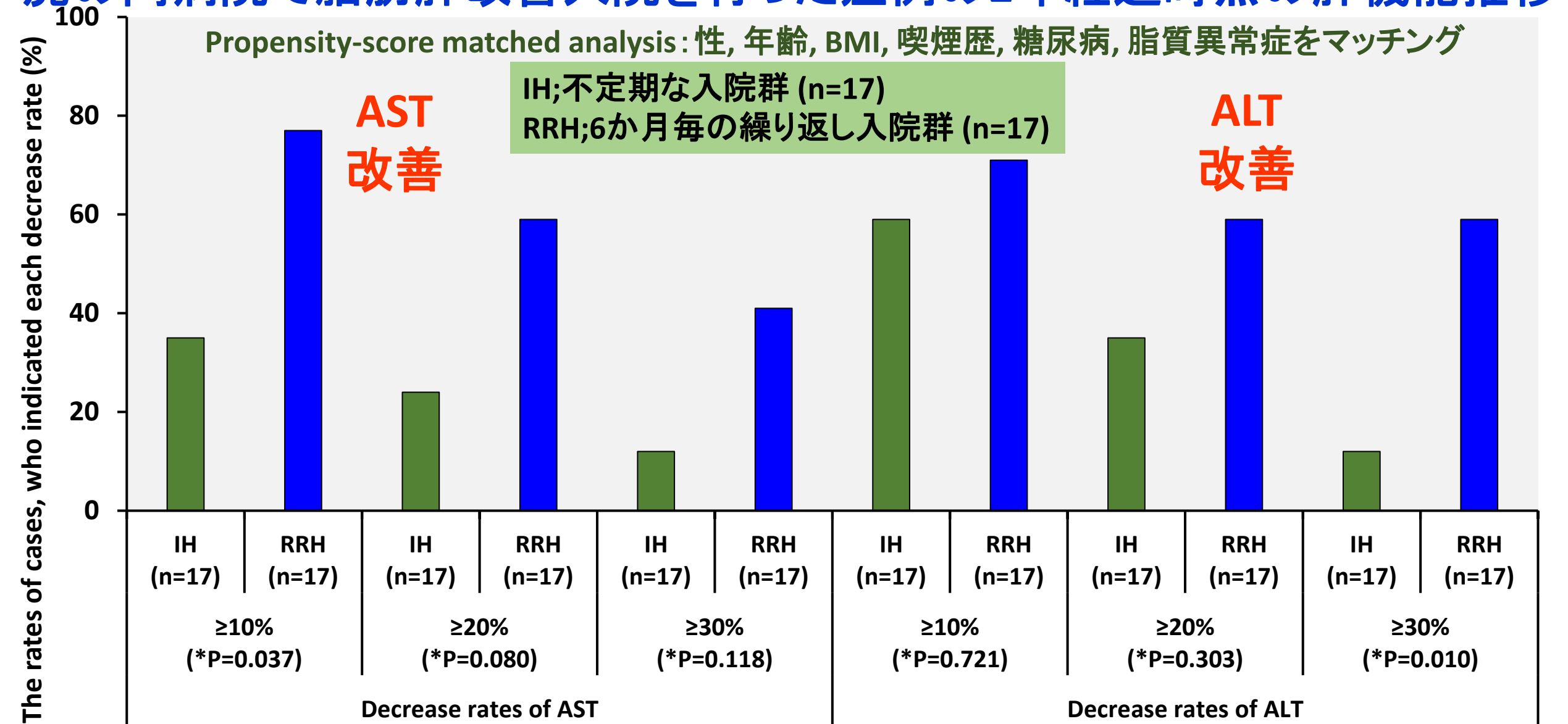


2年経過時点
の成績

【運動療法】理学療法士から運動強度 **4～5 METs** の有酸素運動(20～30 分/日)と筋力トレーニング(15～20 分/日)の指導を連日行う。

【食事療法】管理栄養士から 30 分間指導 1 回。食事エネルギー量/日、25～30 kcal/kg × **標準体重**。エネルギー産生栄養素比率%、たんぱく質:脂質:糖質が 15～17:25:58～60。

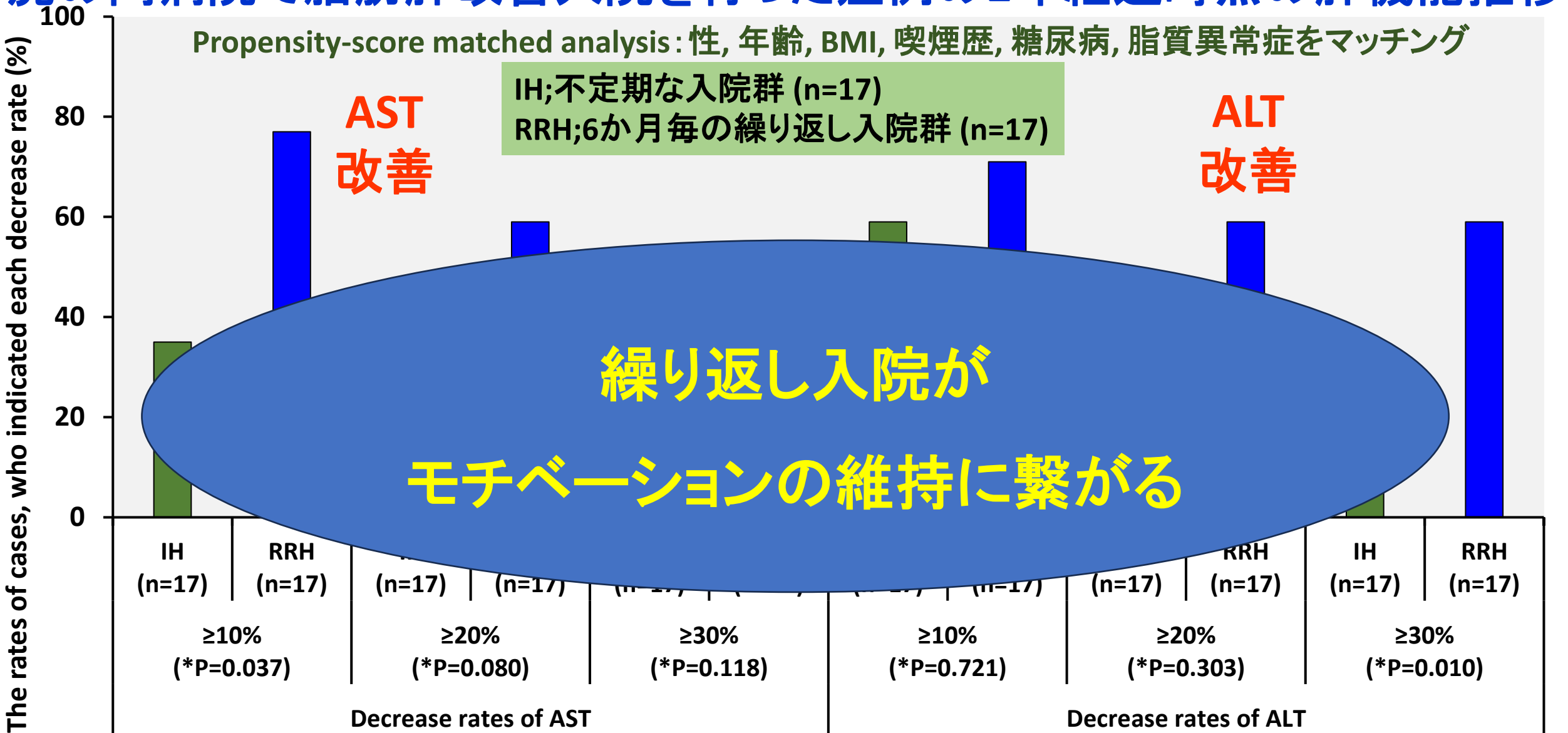
虎の門病院で脂肪肝改善入院を行った症例の2年経過時点の肝機能推移



Akuta N, et al. Intern Med 2024 Online ahead of print.

6か月毎の繰り返し入院は肝機能(AST/ALT)改善を維持する

虎の門病院で脂肪肝改善入院を行った症例の2年経過時点の肝機能推移

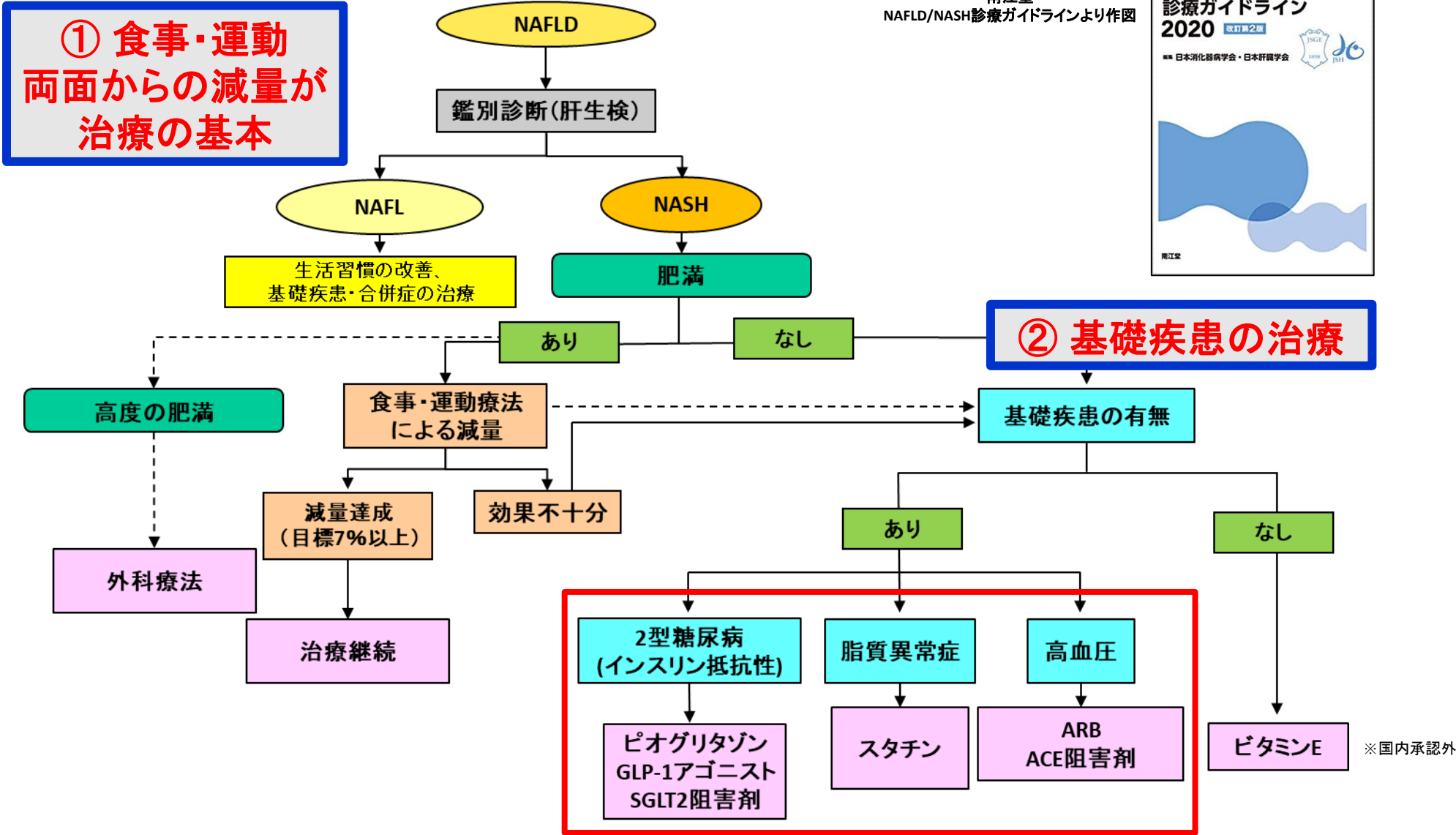


Akuta N, et al. Intern Med 2024 Online ahead of print.

6か月毎の繰り返し入院は肝機能 (AST/ALT) 改善を維持する

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版)

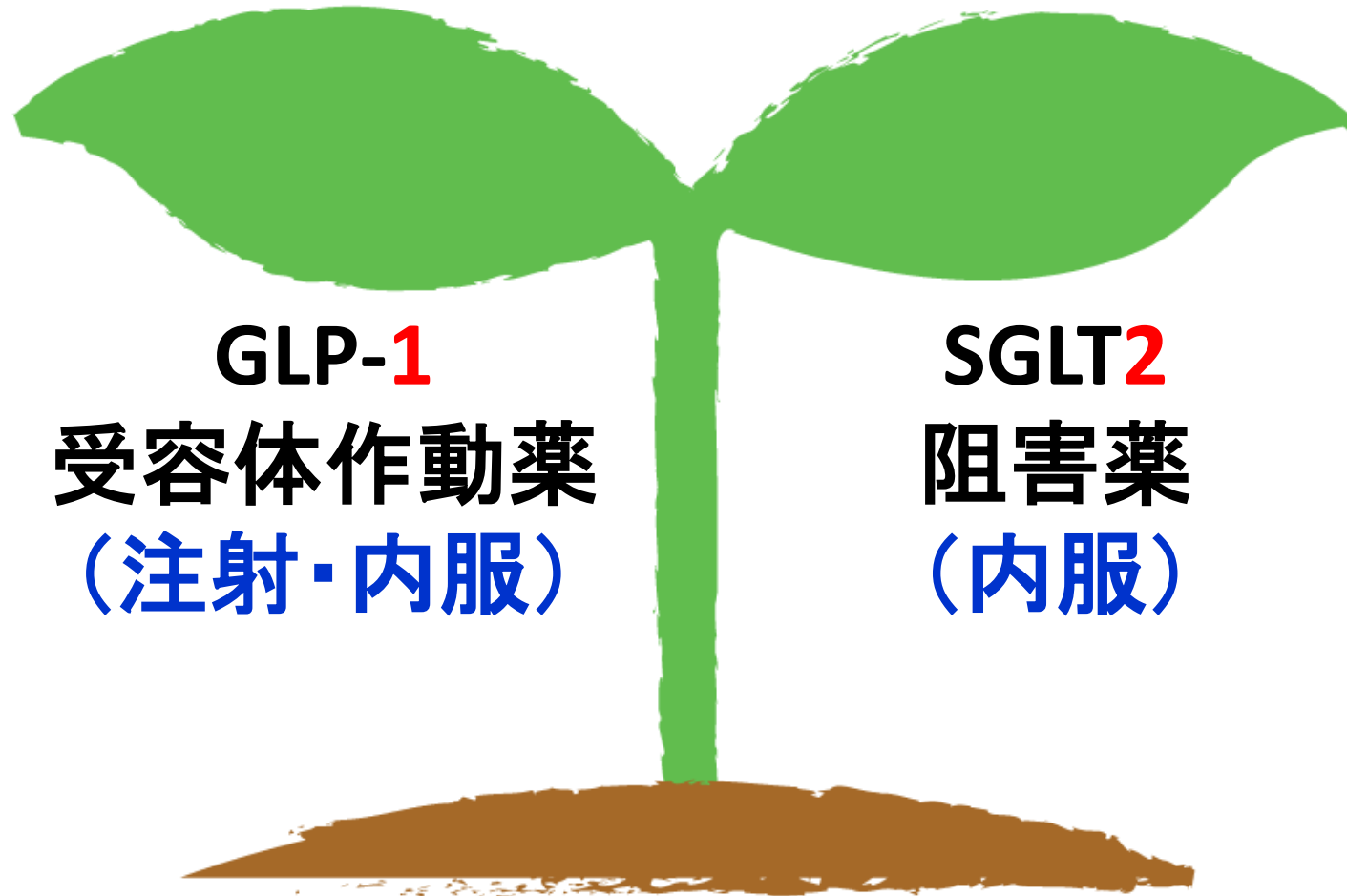
編集 日本消化器病学会・日本肝臓学会
南江堂
NAFLD/NASH診療ガイドラインより作図



糖尿病・脂質異常・高血圧の治療は肝機能もしくは肝組織を改善

糖尿病合併脂肪肝に期待される糖尿病治療薬

② 基礎疾患の治療



GLP-1
受容体作動薬
(注射・内服)

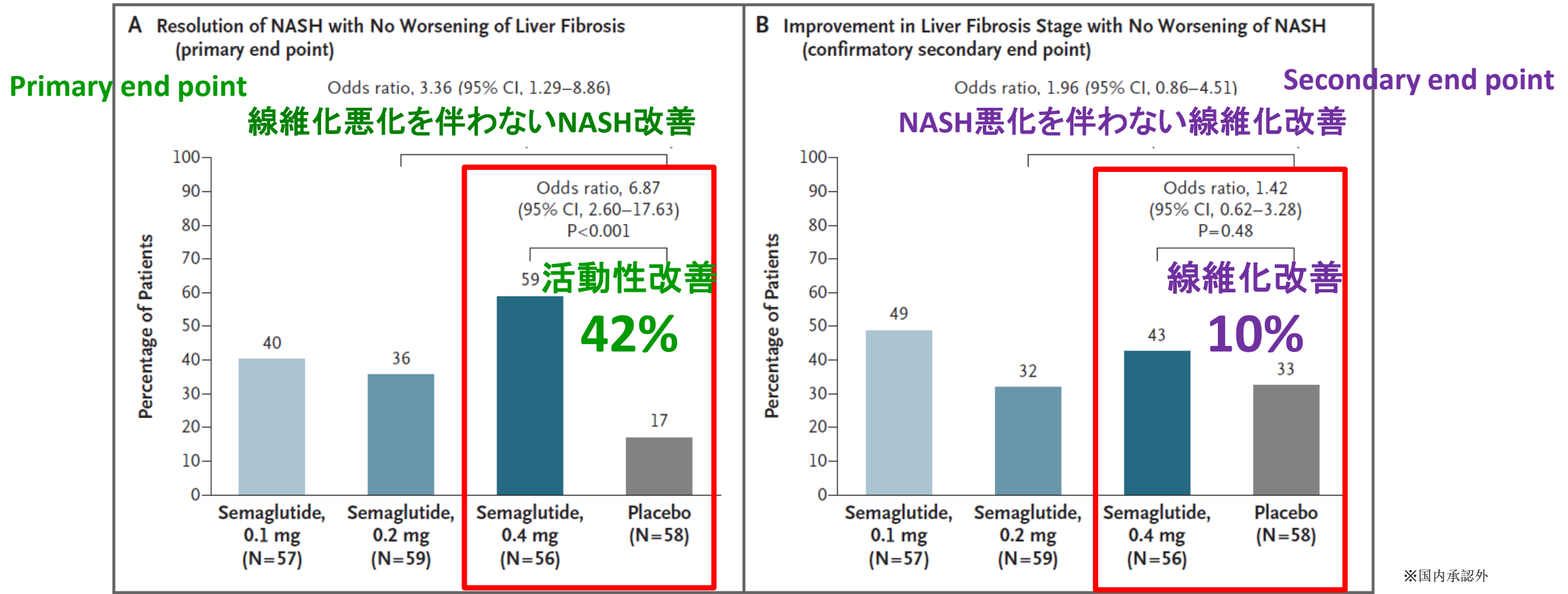
SGLT2
阻害薬
(内服)

治療薬の肝生検Primary end pointを如何に設定するかが重要

MASLD症例を対象としたGLP-1受容体作動薬の治療効果

Newsome PN, et al. New Engl J Med 2021;384:1113-1124.

GLP-1受容体作動薬を用いた72週のプラセボ対照試験 (Phase 2 Trial)



有害事象 (GLP-1受容体作動薬 vs. 対照): 嘔気, 42% vs. 11%; 便秘, 22% vs. 12%; 嘔吐, 15% vs. 2%

GLP-1受容体作動薬の臨床試験は炎症を含む活動性改善 (現実的なPrimary end point) を達成

company announcement



Semaglutide 2.4 mg demonstrates superior improvement in both liver fibrosis and MASH resolution in the ESSENCE trial

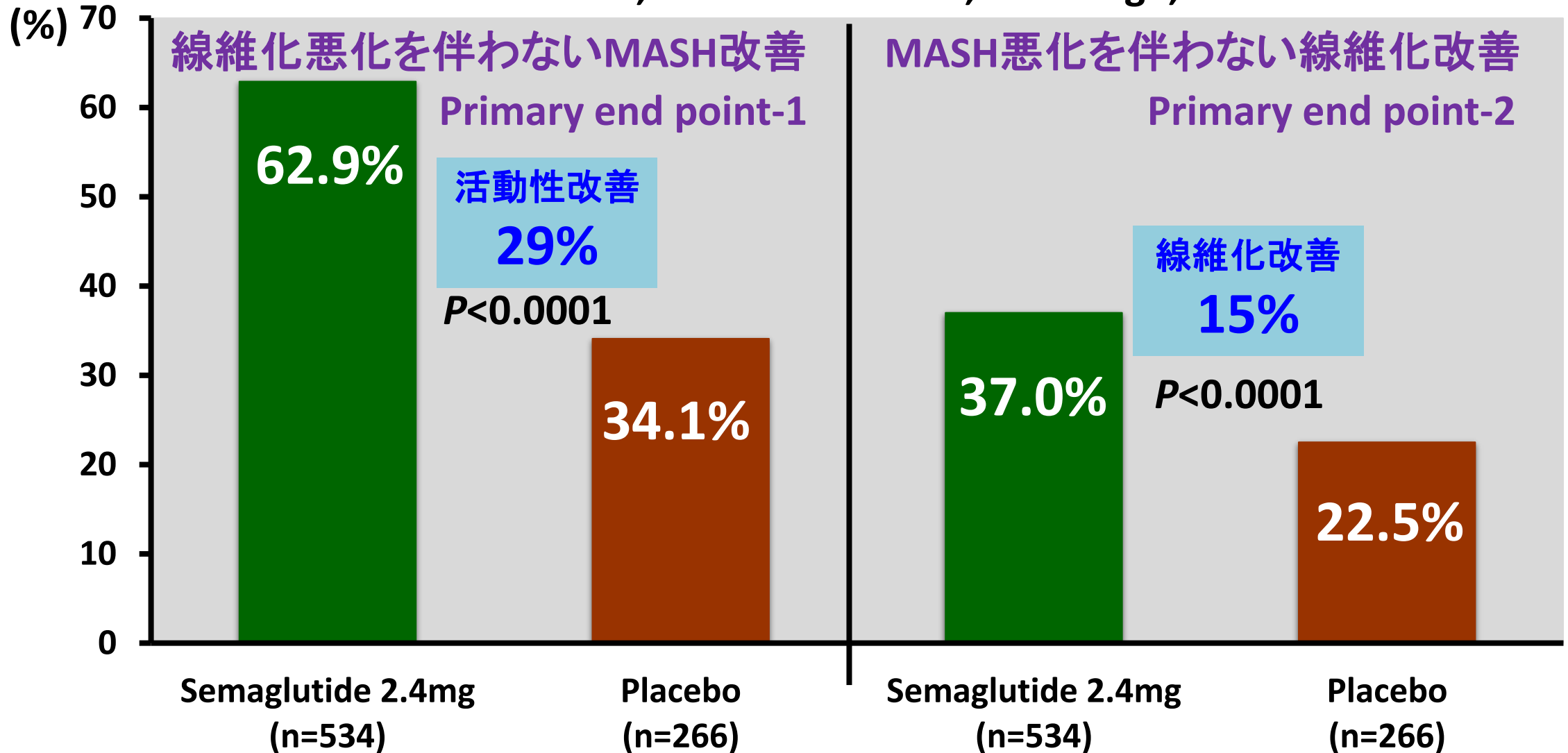
Bagsværd, Denmark, 1 November 2024 – Novo Nordisk today announced the headline results from part 1 of the ongoing ESSENCE trial, a pivotal phase 3, 240-week, double-blinded trial in 1,200 adults with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and moderate to advanced liver fibrosis (stage 2 or 3)¹. Part 1 of the ESSENCE trial evaluated the effect of once-weekly semaglutide 2.4 mg on liver tissue (histology) compared to placebo on top of standard of care for the first 800 randomised people at 72 weeks.

**GLP-1受容体作動薬 (Semaglutide) の第3相試験で
良好な成績が得られた
Nov 1, 2024**

ESSENCE trial; MASLD症例を対象としたGLP-1受容体作動薬の治療効果

GLP-1受容体作動薬を用いた72週のプラセボ対照試験 (Phase 3 Trial, ITT population)

AASLD 2024, November 15-19, San Diego, USA.

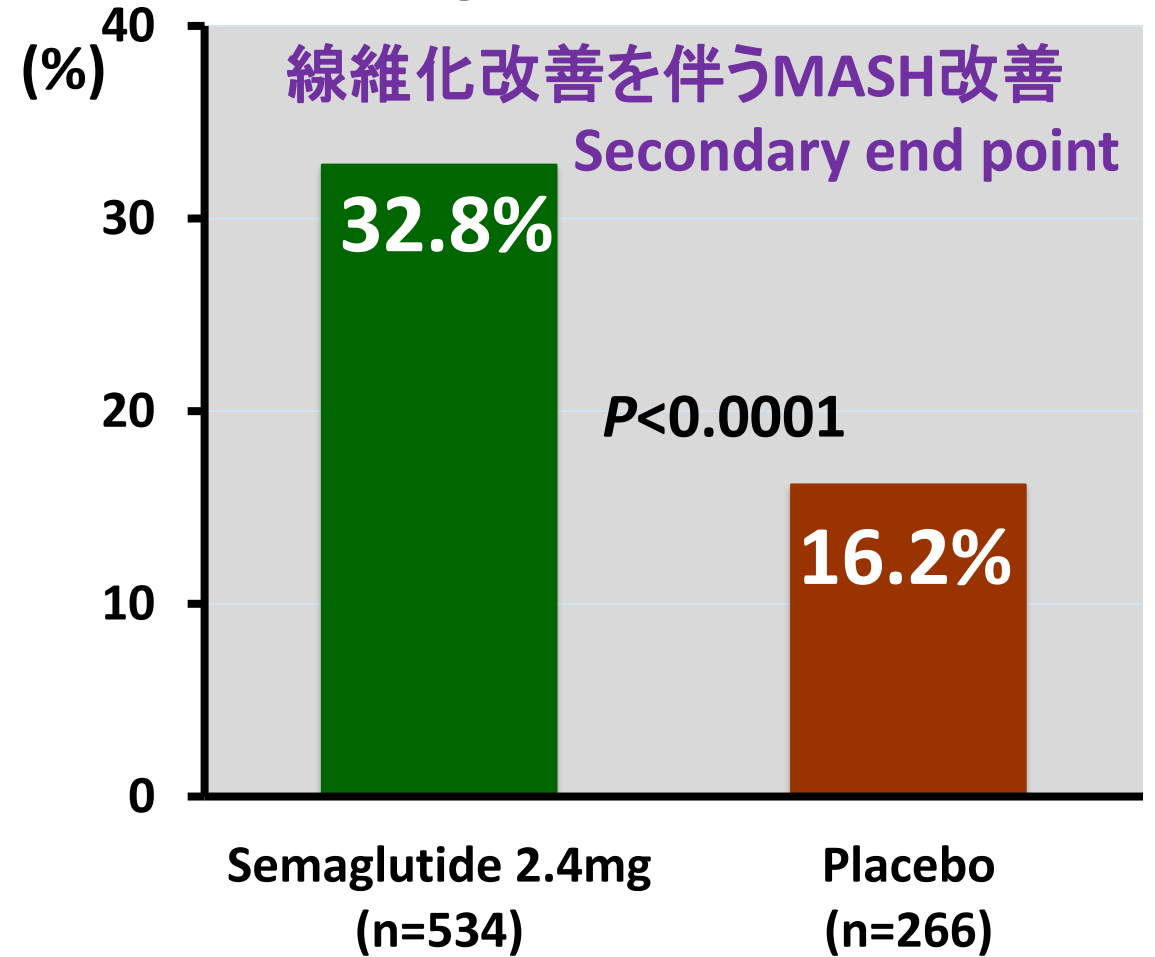
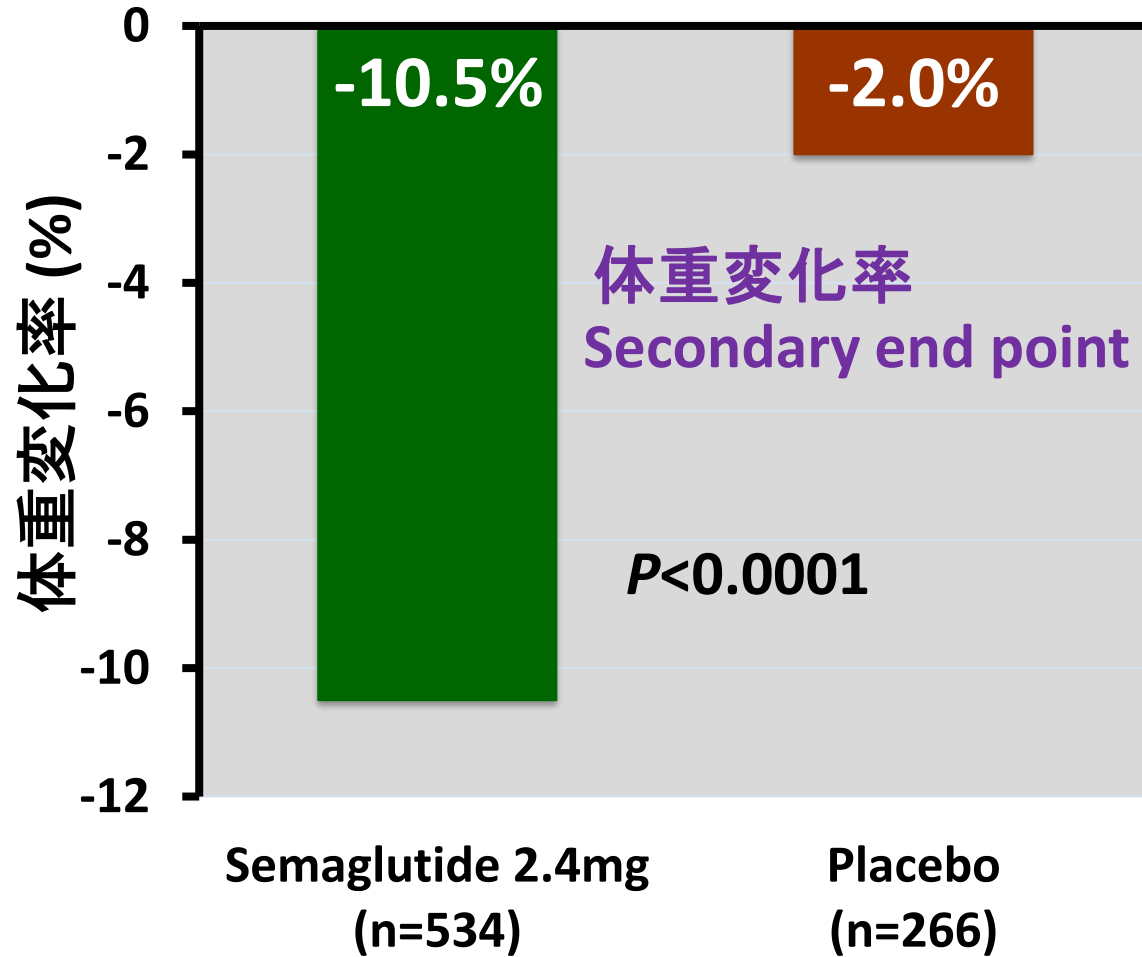


GLP-1受容体作動薬のPhase 3の臨床試験はプライマリーエンドポイントを達成した

ESSENCE trial; MASLD症例を対象としたGLP-1受容体作動薬の治療効果

GLP-1受容体作動薬を用いた72週のプラセボ対照試験 (Phase 3 Trial)

AASLD 2024, November 15-19, San Diego, USA.



有害事象 (Semaglutide vs. Placebo) : Fatal AEs, 0.4% vs. 1.5%; Serious AEs, 13.4% vs. 13.4%

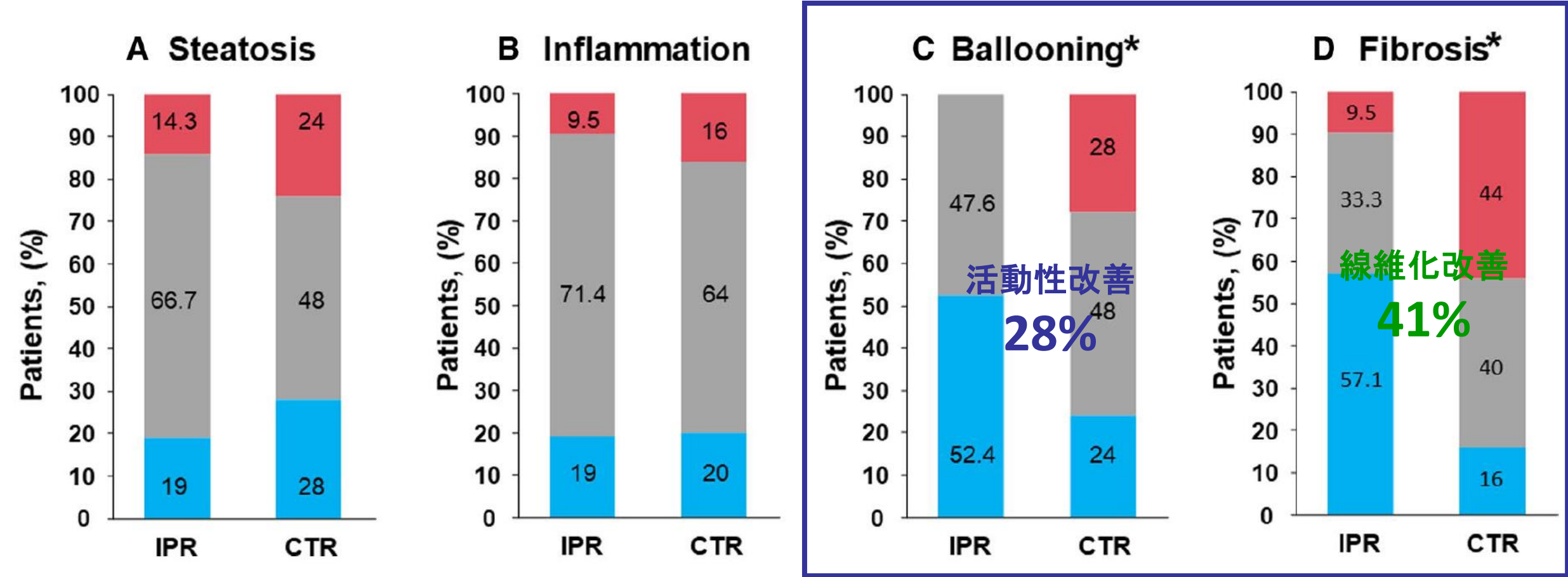
嘔気, 36.3% vs. 13.2%; 下痢, 26.9% vs. 12.2%; 便秘, 22.3% vs. 8.4%; 嘔吐, 18.6% vs. 5.6%; 食欲低下, 14.0% vs. 2.8%

胆石関連, 2.5% vs. 1.5%; 肝障害, 3.6% vs. 6.3%; 網膜疾患, 2.3% vs. 2.8%; 腫瘍, 8.3% vs. 9.4%; 心血管疾患, 10.8% vs. 10.6%

糖尿病合併MASLDにおけるSGLT2阻害剤の肝組織改善効果への期待

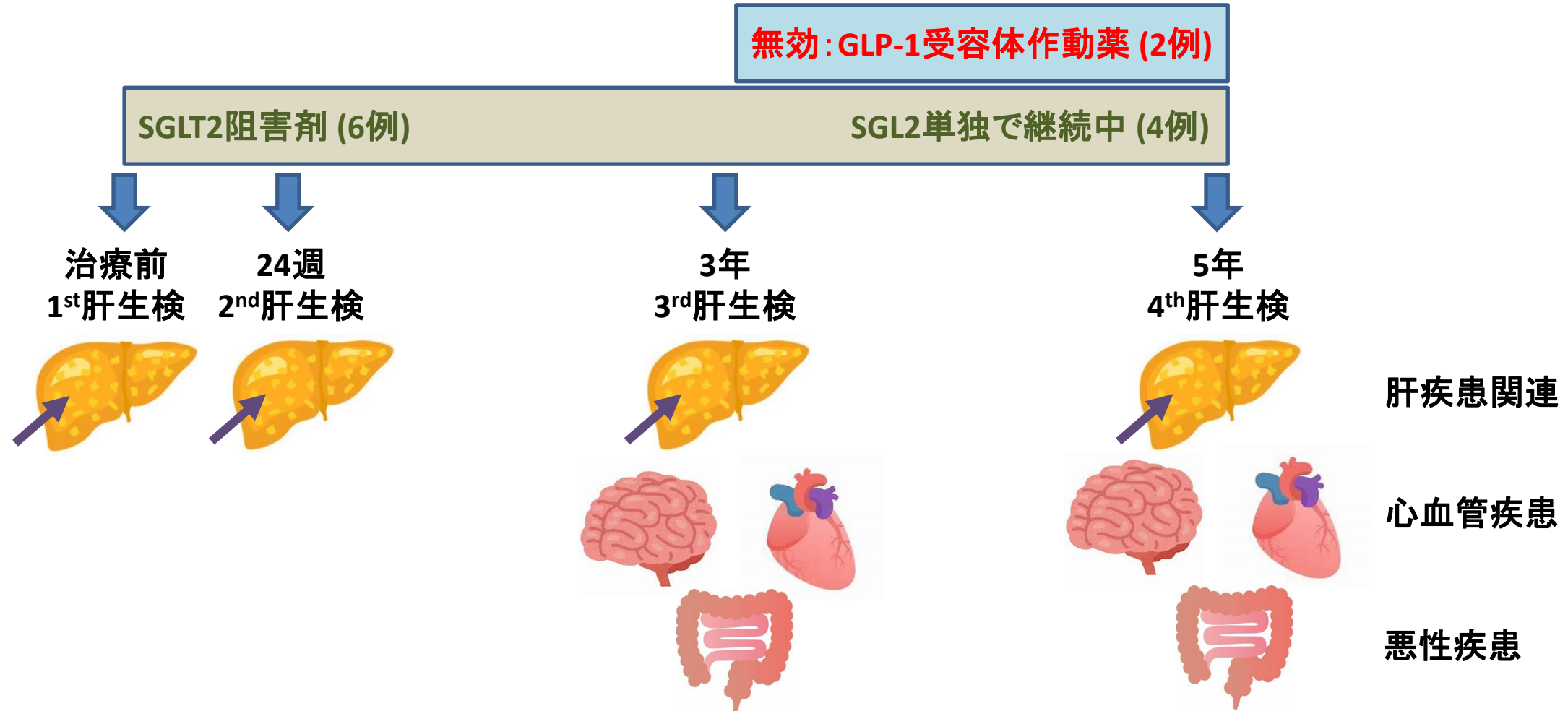
Takahashi H, Eguchi Y, Anzai K, et al. Hepatol Commun 2022;6:120-32.

SGLT2阻害剤を用いた72週のOpen label RCT



SGLT2阻害剤は肝組織改善効果が期待できる可能性がある

虎の門病院における糖尿病合併MASLDに対するSGLT2阻害薬のインパクトを解析した後ろ向き観察研究(研究倫理審査委員会承認953,1033)



3年時点でSGLT2iの治療効果が低下したと判定された2例はGLP-1RAを追加投与された。

【治療効果判定】 肝組織学的改善は線維化悪化を伴わないNAS1点以上の低下と定義。

GLP-1RA追加投与例は組織学的悪化と判定。

Akuta N, et al. Hepatol Commun 2022;6:2286-2297.

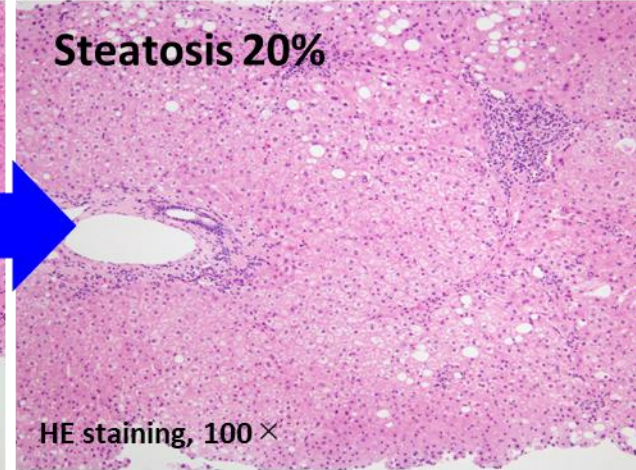
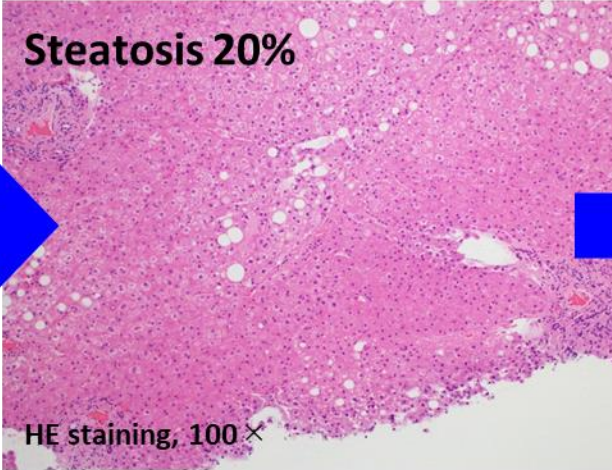
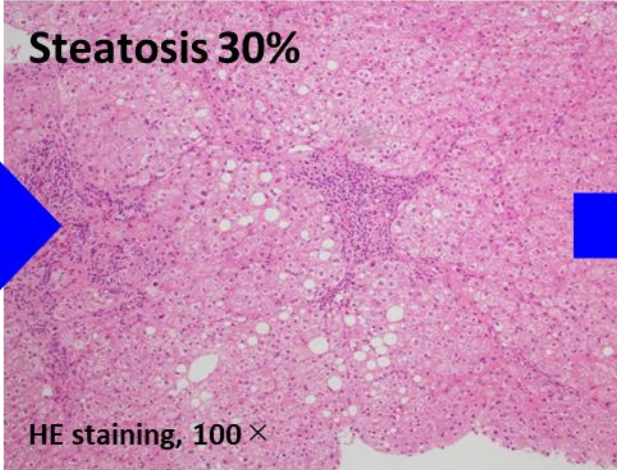
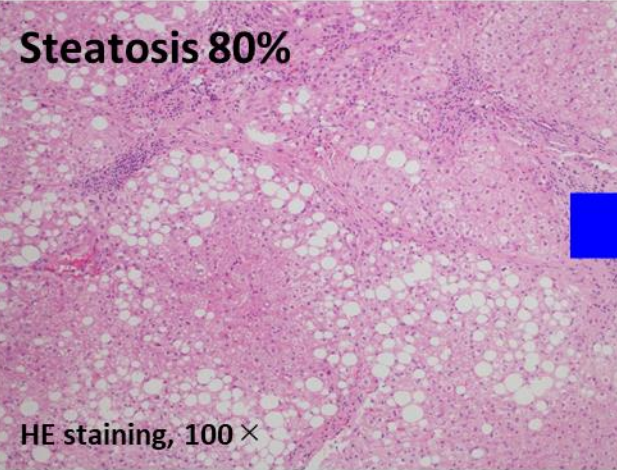
虎の門病院でSGLT2阻害剤5年投与で肝組織改善が維持されたMASLD症例

1st biopsy (Pretreatment)

2nd biopsy (24 weeks)

3rd biopsy (3 years)

4th biopsy (5 years)

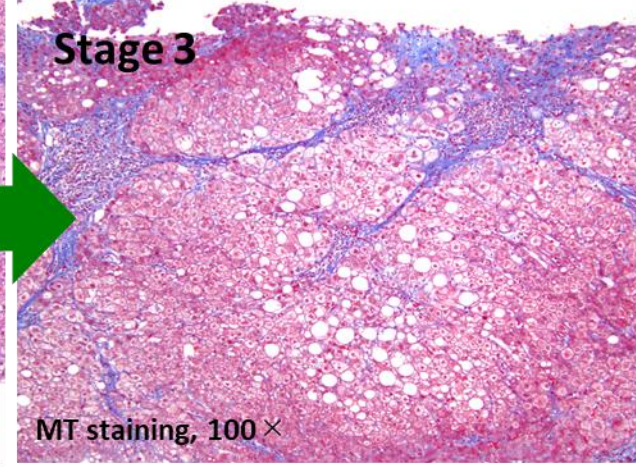
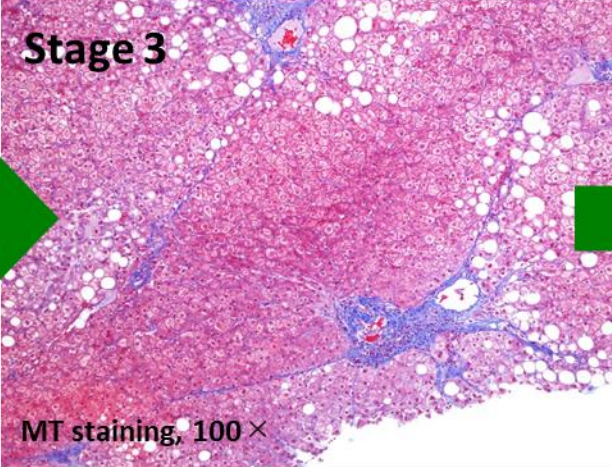
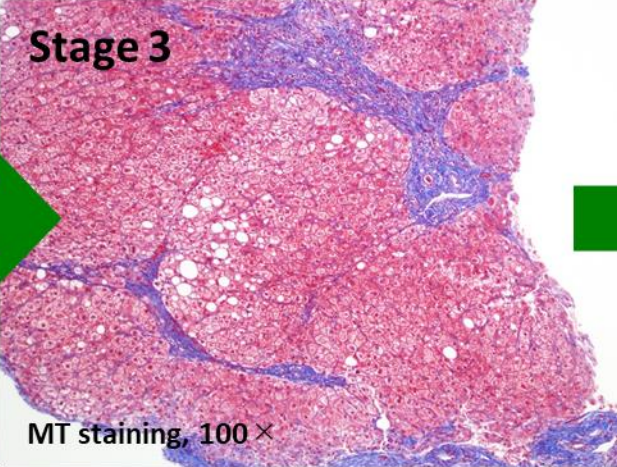
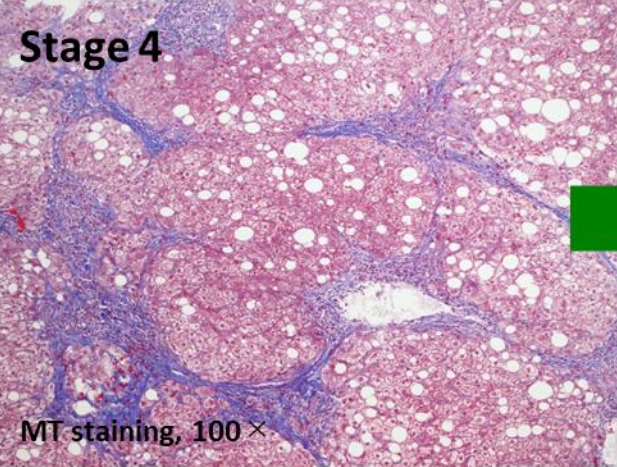


1st biopsy (Pretreatment)

2nd biopsy (24 weeks)

3rd biopsy (3 years)

4th biopsy (5 years)



NAS 7

Stage 4

BMI 27.8

NAS 4

Stage 3

BMI 25.5

NAS 4

Stage 3

BMI 26.2

NAS 5

Stage 3

BMI 27.4

Akuta N, et al. Hepatol Commun 2022;6:2286-2297.

身体所見の再増悪に寄らず、肝組織改善を維持した症例

虎の門病院でSGLT2阻害剤3年後からGLP-1受容体作動薬を追加投与した症例

1st biopsy (Pretreatment)

2nd biopsy (24 weeks)

3rd biopsy (3 years)

4th biopsy (5 years)

Steatosis 30%

Steatosis 5-10%

Steatosis 50%

Steatosis 5%

HE staining, 100×

HE staining, 100×

HE staining, 100×

HE staining, 100×

GLP-1RA追加

1年経過

1st biopsy (Pretreatment)

2nd biopsy (24 weeks)

3rd biopsy (3 years)

4th biopsy (5 years)

Stage 1

Stage 1

Stage 1

Stage 1

MT staining, 100×

MT staining, 100×

MT staining, 100×

MT staining, 100×

GLP-1RA追加

NAS 3

NAS 2

NAS 4

NAS 3

Stage 1

Stage 1

Stage 1

Stage 1

BMI 27.9

BMI 26.3

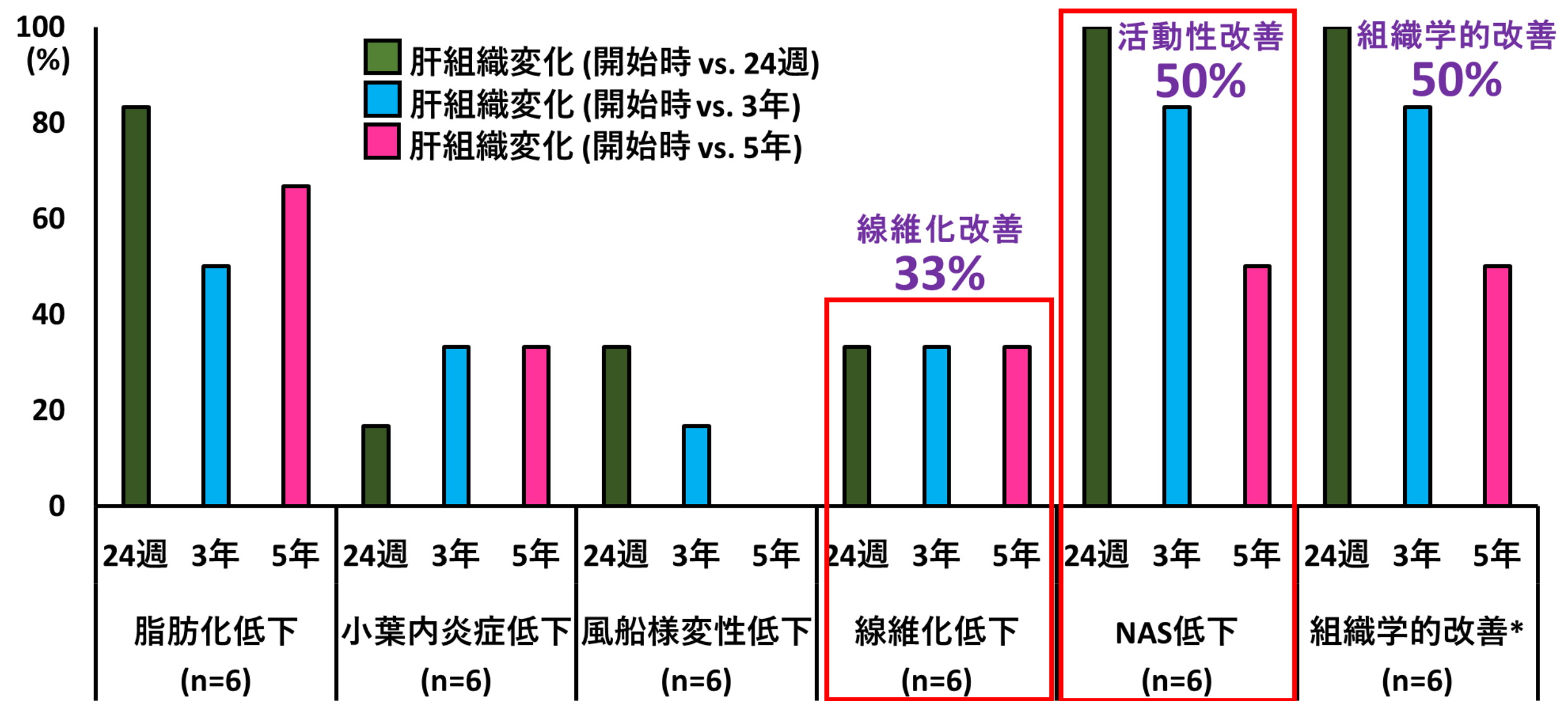
BMI 27.8

BMI 27.2

Akuta N, et al. Hepatol Commun 2022;6:2286-2297.

SGLT2阻害剤難渋例にはGLP-1受容体作動薬の追加投与も一選択肢として期待される

虎の門病院肝臓内科でSGLT2阻害剤5年投与で肝組織を評価できた6例

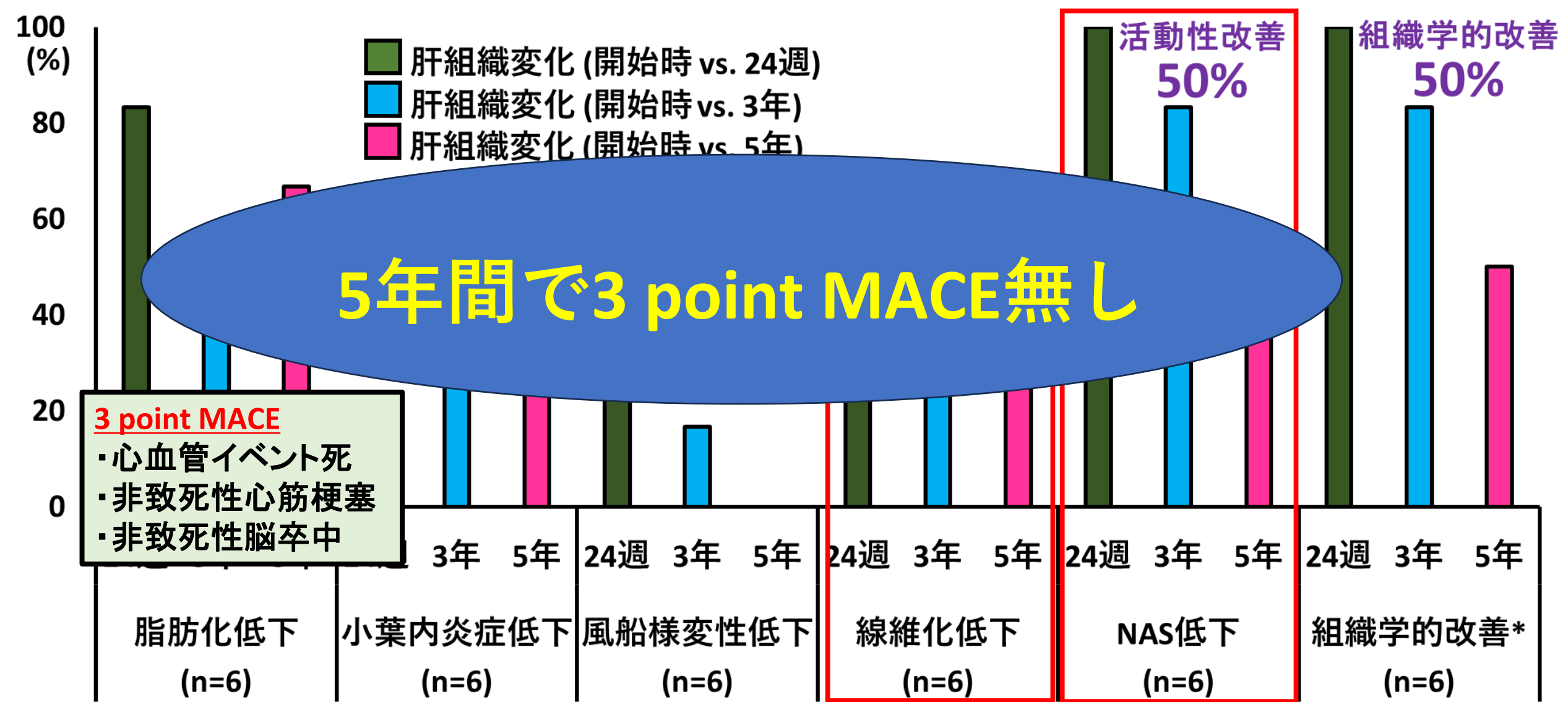


*組織学的改善; 肝線維化悪化を伴わないNAS 1点以上の低下

Akuta N, et al. Hepatol Commun 2022;6:2286-2297.

5年の長期投与でも肝組織改善を維持する症例が存在する

虎の門病院肝臓内科でSGLT2阻害剤5年投与で肝組織を評価できた6例



*組織学的改善; 肝線維化悪化を伴わないNAS 1点以上の低下

Akuta N, et al. Hepatol Commun 2022;6:2286-2297.

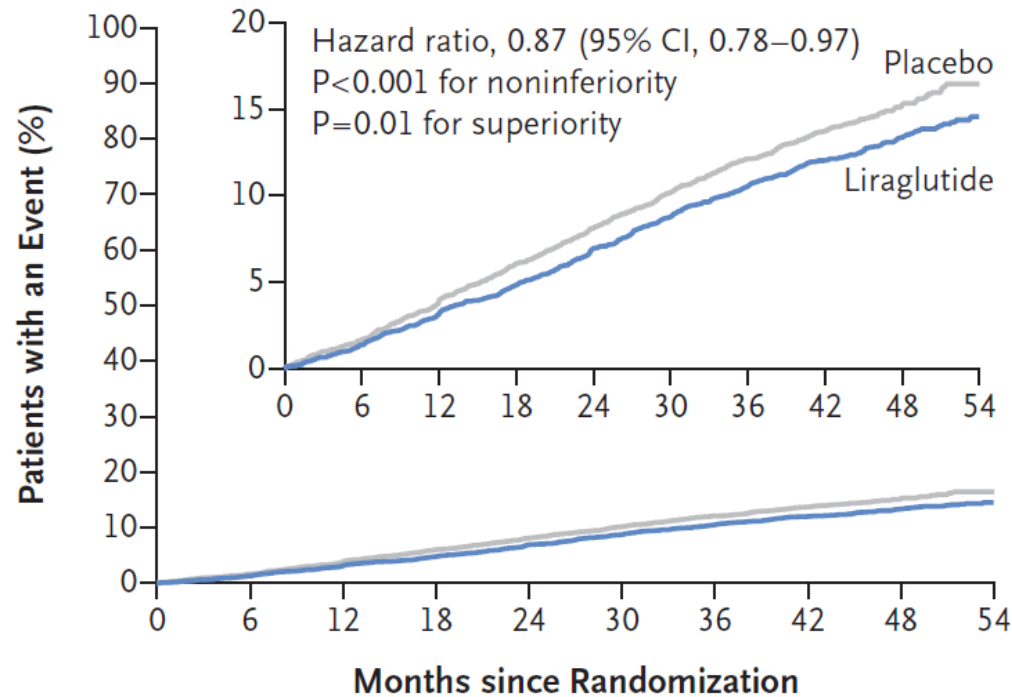
5年の長期投与でも肝組織改善を維持する症例が存在する

心血管系イベントにおける糖尿病治療薬の長期インパクト(海外データ)

GLP-1受容体作動薬

New Engl J Med 2016;375:311-22.

Primary Outcome



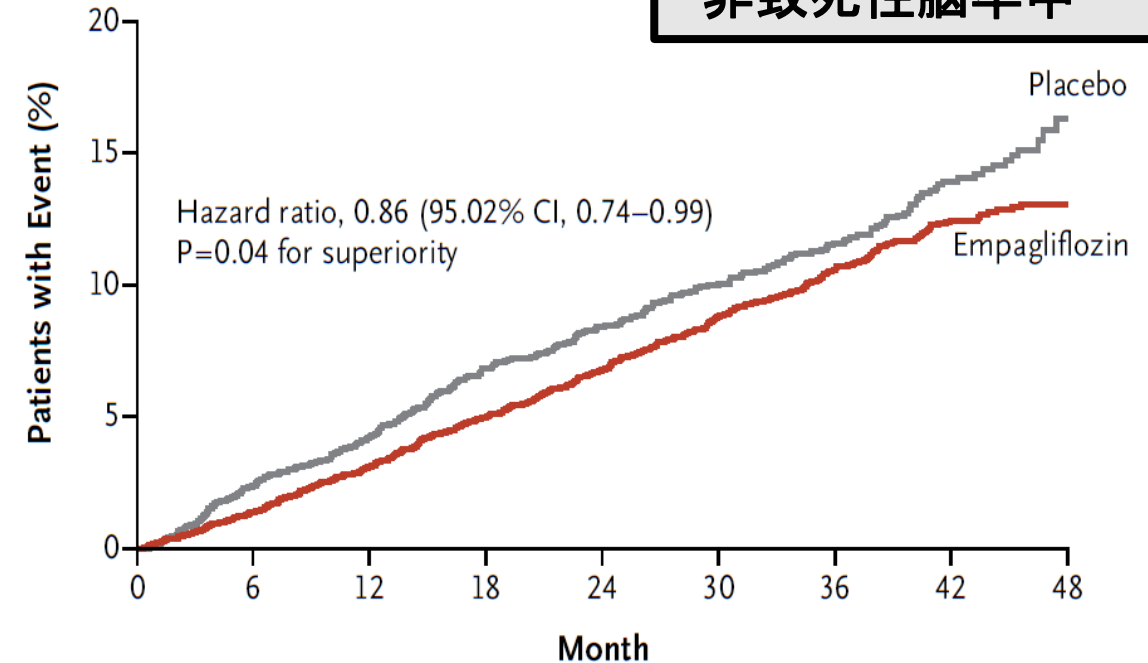
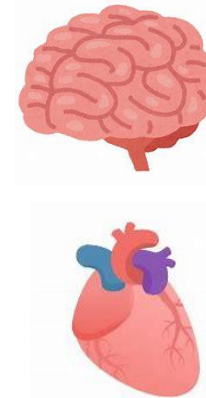
No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

SGLT2阻害薬

New Engl J Med 2015;373:2117-28.

Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

3 point MACE

- ・心血管イベント死
- ・非致死性心筋梗塞
- ・非致死性脳卒中

長期的な心血管イベント抑制まで視野に入れたMASLD治療開発が重要

心血管系イベントにおける糖尿病治療薬の長期インパクト(海外データ)

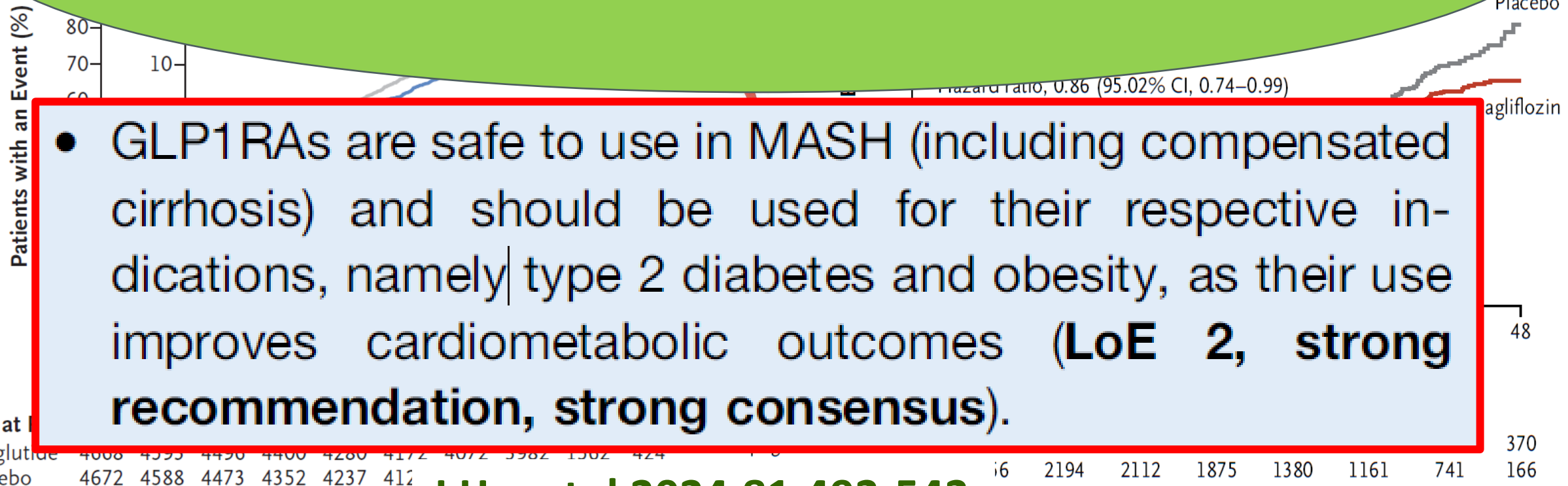
GLP-1受容体作動薬

New

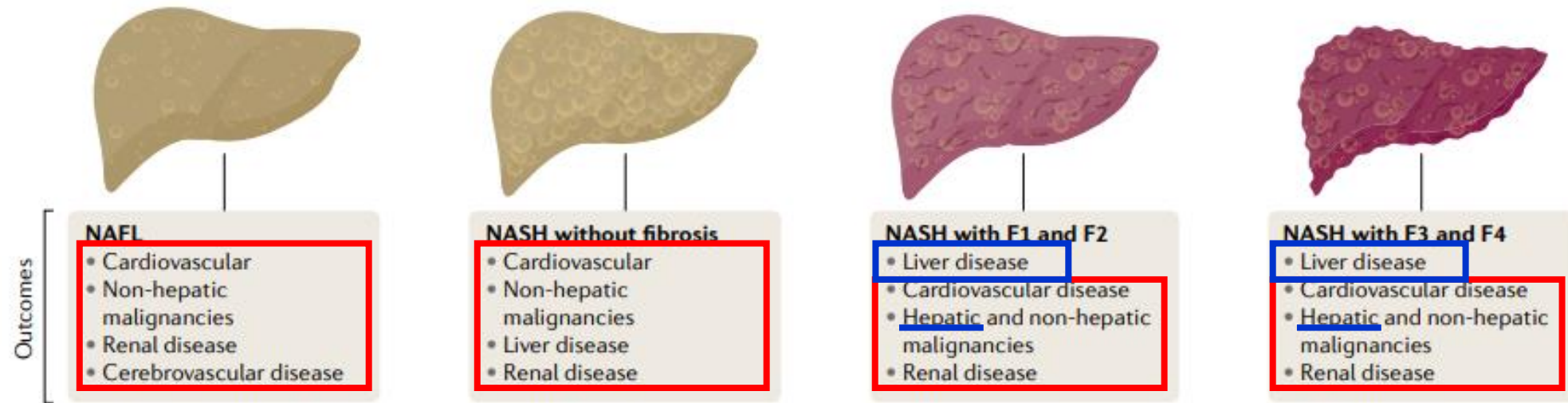
EASLガイドラインではGLP-1受容体作動薬の
CVD抑制作用が示されている

3 point MACE

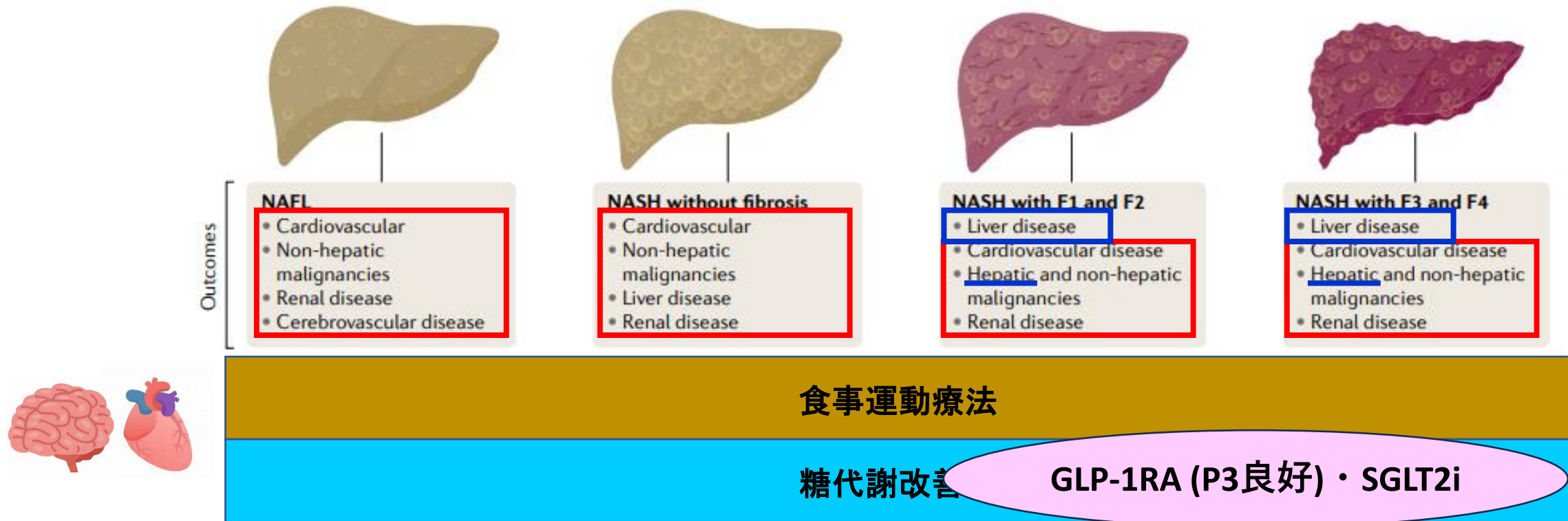
イベント死
心臓病



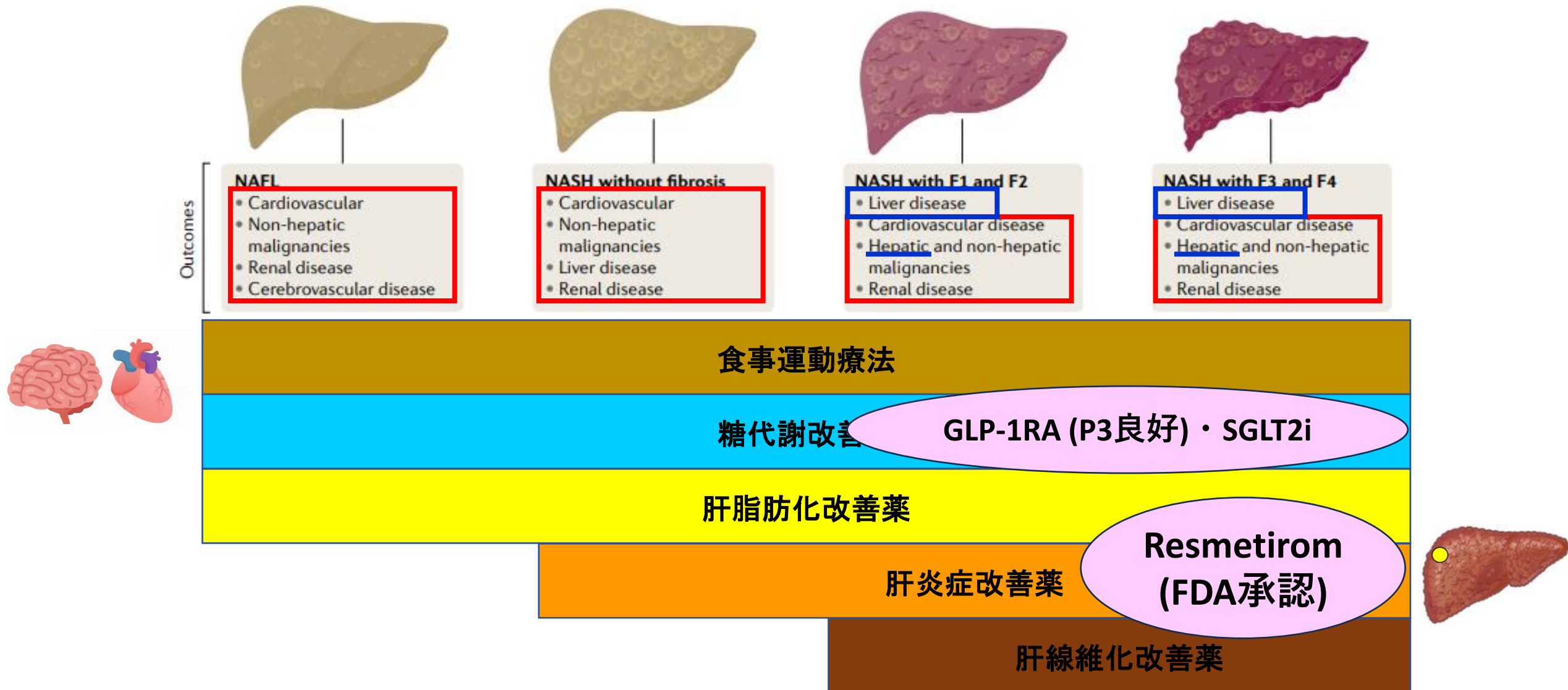
MASLD新薬開発における展望



MASLD新薬開発における展望

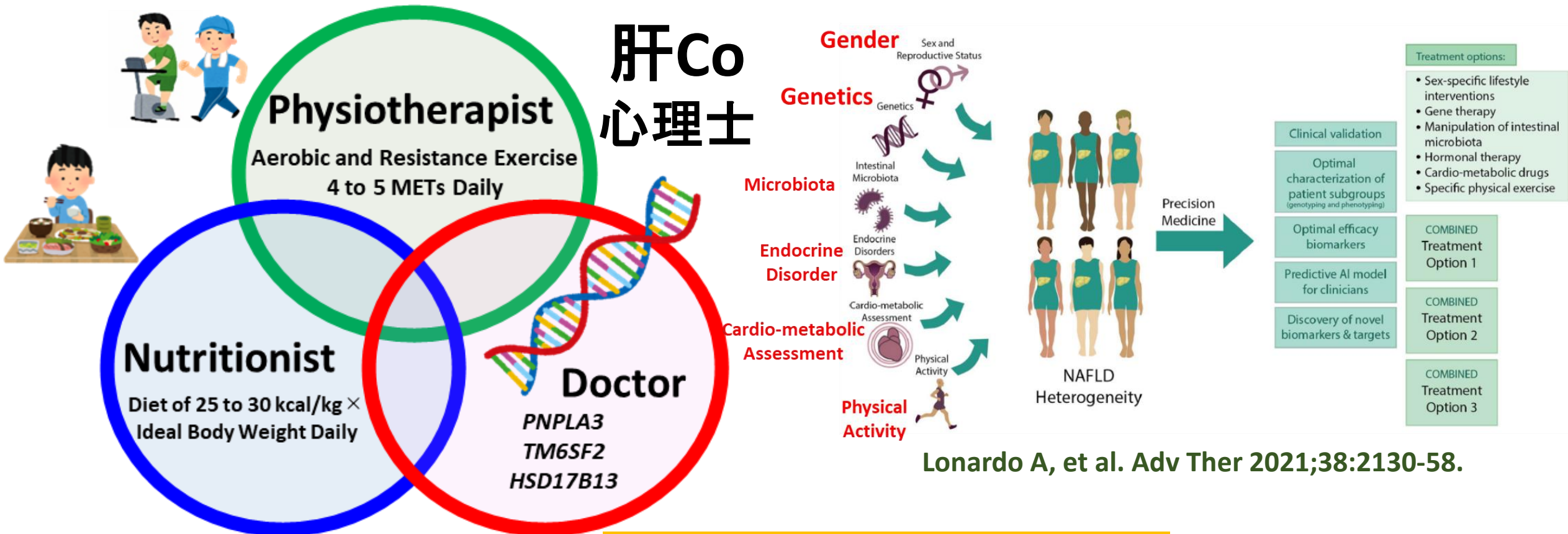


MASLD新薬開発における展望



Vuppalanchi R, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:373-392.に一部追記

MASLDの診療は多職種連携かつ個別化医療の時代へ



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

アンチセンスオリゴヌクレオチド(核酸医薬)

Akuta N, et al. Hepatol Res 2023;53:607-617.

Akuta N, et al. Hepatol Res 2024;54:54-66.

Akuta N, et al. Intern Med 2024 Online ahead of print.

MASLDの病態・肝癌の遺伝的背景に基づく個別化医療を
多職種連携で行っていく必要がある