

脂肪肝ノート

～高危険度群しぼりこみのために～



脂肪肝ノート解説

大阪大学大学院医学系研究科

生体物理工学講座

教授 鎌田 佳宏 先生

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

脂肪性肝疾患の名称変更 NAFLD/NASH から MASLD/MASH へ

fatty=脂肪の多い、太った、alcoholic=アルコール依存症

という意味に捉えられることから、**stigma**の観点で2023年の6月に名称変更が米国肝臓学会、欧州肝臓学会、ラテンアメリカ肝臓学会が中心となり世界各国の肝臓関連学会から新たな分類・定義が提唱されました。

fatty liver→steatotic liver

NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease)/NASH (nonalcoholic steatohepatitis)

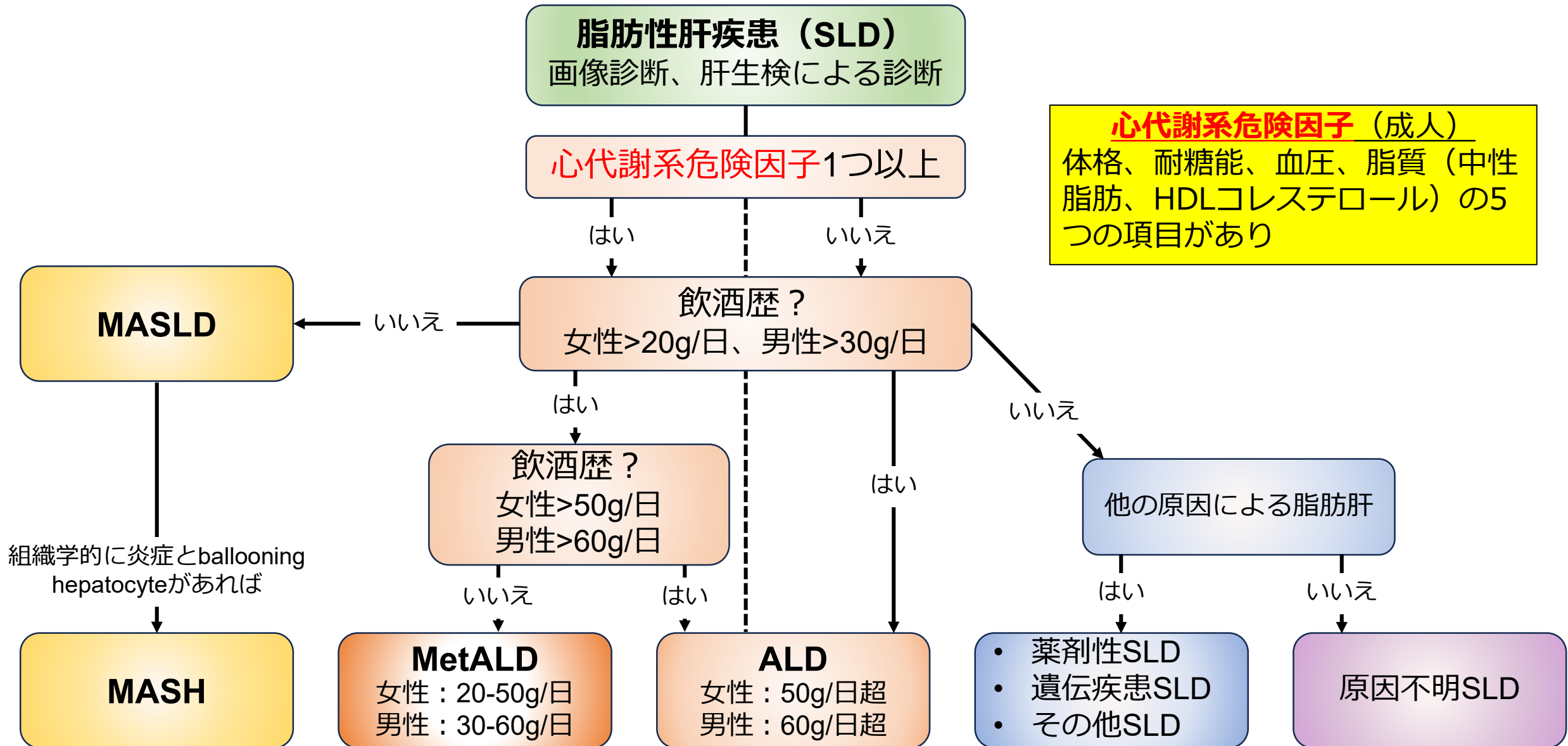
→ MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)/

MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)

(代謝機能障害関連脂肪性肝疾患/代謝機能障害関連脂肪肝炎)

とこれから呼称が変わりました。

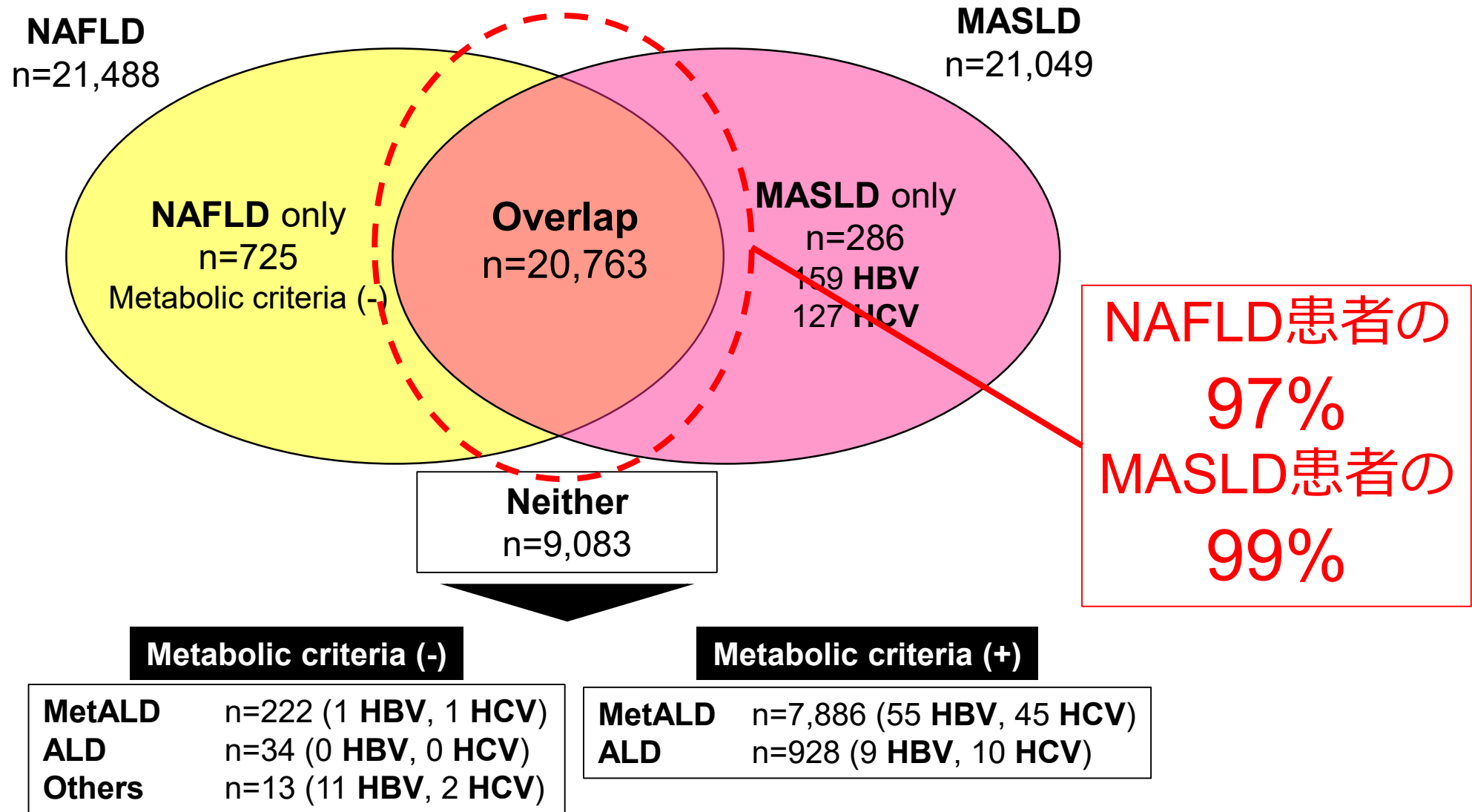
MASLD 診断フローチャート





MASLD と NAFLD は同一疾患である

健診コホートでの検証結果



本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
- 2. MASLD/MASH の疫学**
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問



健診コホートにおける日本の NAFLD 患者数

- 2014～2018年の健診受診者が対象
- 日本国内の13 施設の共同研究
- N= **71,254** (女性が 60%)



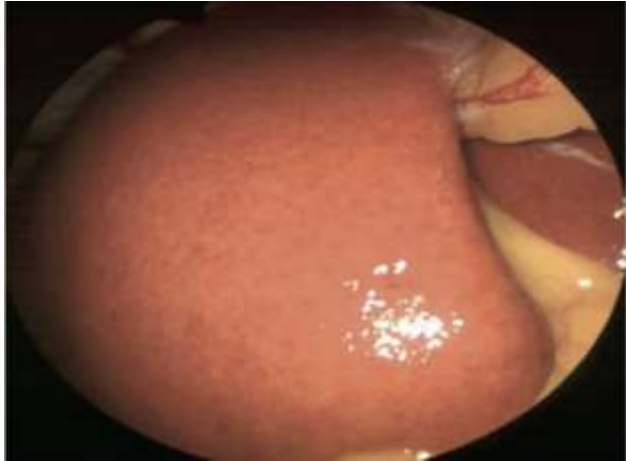
主な解析結果

- NAFLD **25.8%** (n=18,391)
(男性 37.4% & 女性 18.1%)
- 2型糖尿病 **14%**, 高血圧 **31%**,
脂質異常症 **48%**

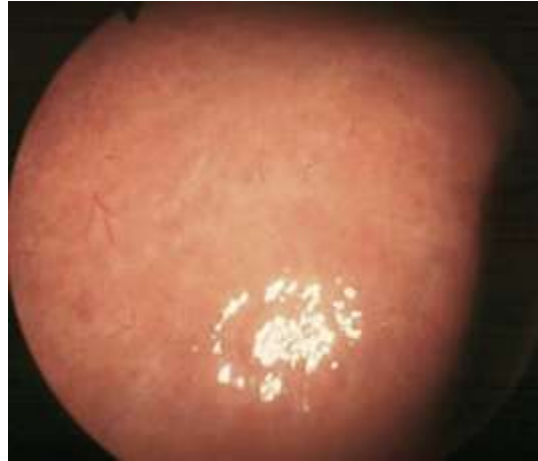


MASH の進行イメージ（腹腔鏡像）

脂肪肝



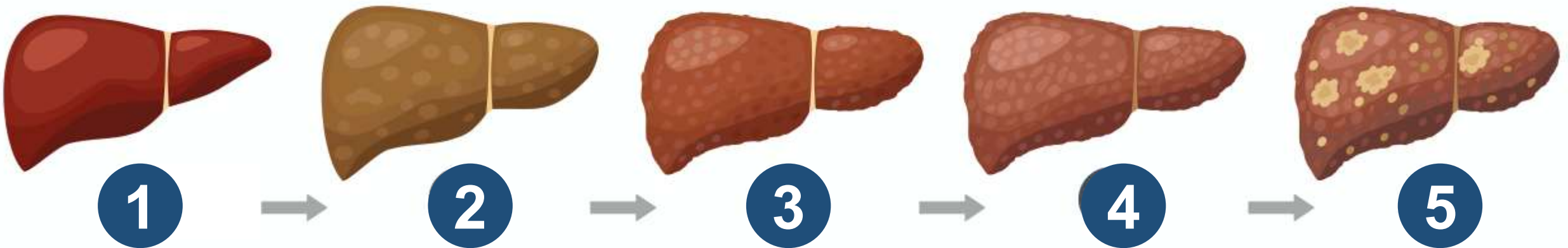
MASH



MASH 進行期



MASH 肝硬変

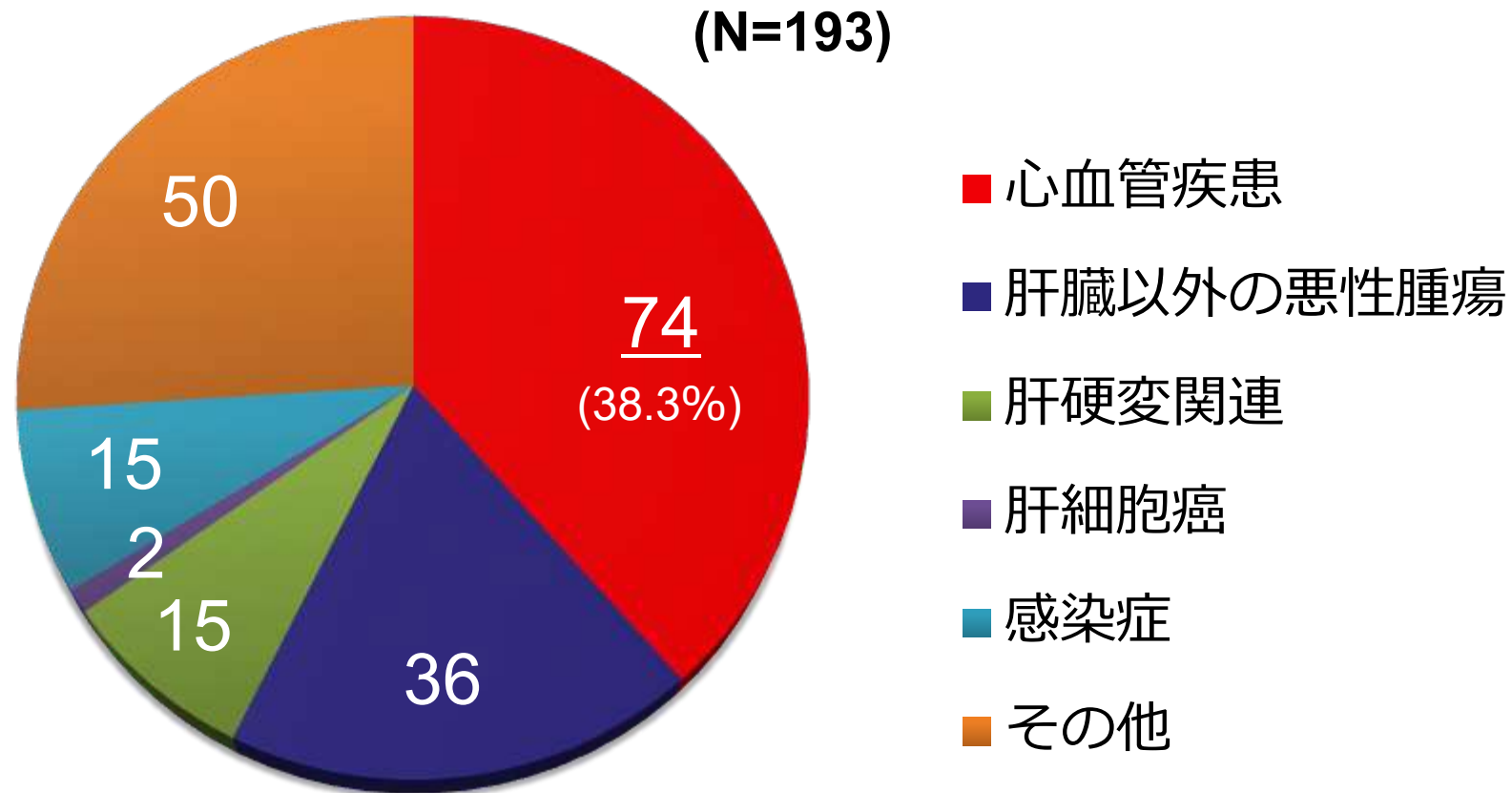


MASLD 患者と一般人口の死亡率の比較

- スウェーデンの研究、10,568 名の肝生検施行 MASLD 患者を 14.2 年追跡
- 一般人口に比べ、MASLD患者は死亡率が高い
- MASLD患者では肝臓の線維化進展に伴い、死亡率が高くなる
- 単純脂肪肝（MASL）でも一般人口よりも死亡率が高い

米国における MASLD の死因

1975年から2005年にMASLDと診断された619人のうち死亡した193名の解析



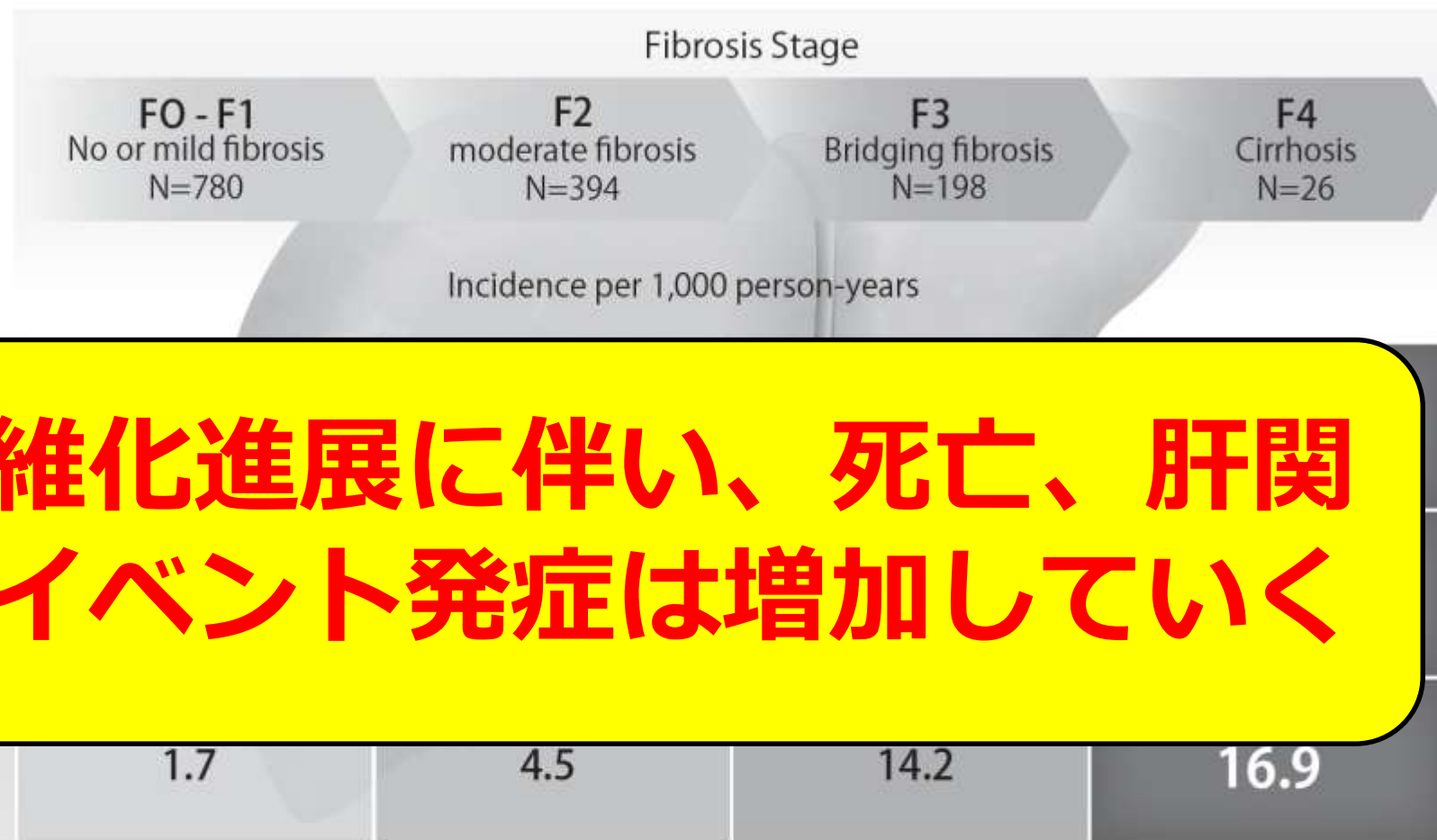
➤ 約40%のMASLD患者が心血管疾患（CVD）で死亡していた



CLIONE-ASIA study

Clinical Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asia

1398
Adults with
nonalcoholic
fatty liver disease
4.6 years
(range, 0.3–21.6)



肝臓線維化進展に伴い、死亡、肝関連疾患イベント発症は増加していく

Increasing fibrosis stage is associated with increased risks of liver-related events.



主な合併症

肝生検による組織学的診断をした1398症例を平均4.6年観察

8,874 人年のf/u

Variables	New cases
Liver-related events	n=77 (4)
gastroesophageal varices/bleeding	17 (2)
hepatocellular cancer	37 (1)
decompensated cirrhosis	23 (1)
Cardiovascular disease	n=51 (4)
coronary artery disease	31 (3)
heart failure	5
arrhythmia	15 (1) [†]
Stroke	n=21 (4)
cerebral infarction	14 (3)
cerebral hemorrhage	5 (1)
subarachnoid hemorrhage	2

肝関連イベント
8.7/1000 人年

CVD
8.1/1000 人年

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

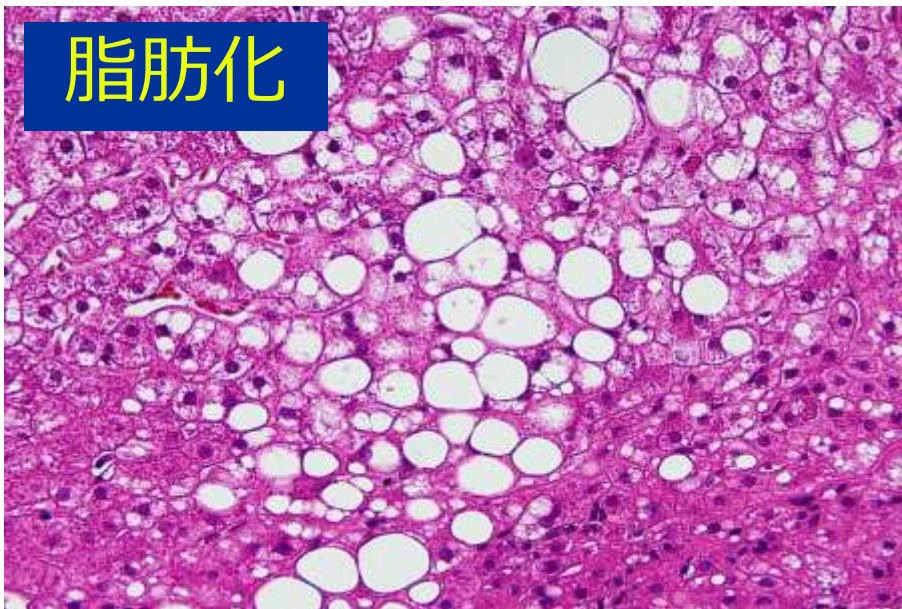
脂肪性肝疾患診療フローチャート (これまでの鑑別方法)

- 1.画像診断あるいは肝生検組織で脂肪肝あり
- 2.ウイルス性肝炎（B型、C型）、自己免疫性肝炎など他の肝疾患を除外する
- 3.飲酒量が少ない（エタノール換算で男性30g/日、女性20g/日未満）
- 4.肝生検により脂肪肝炎（MASH）と単純脂肪肝（MASL）を鑑別する

MASH の肝組織像

1. 肝細胞の脂肪変性
2. 炎症細胞浸潤
3. Ballooning hepatocyte
4. 肝の線維化

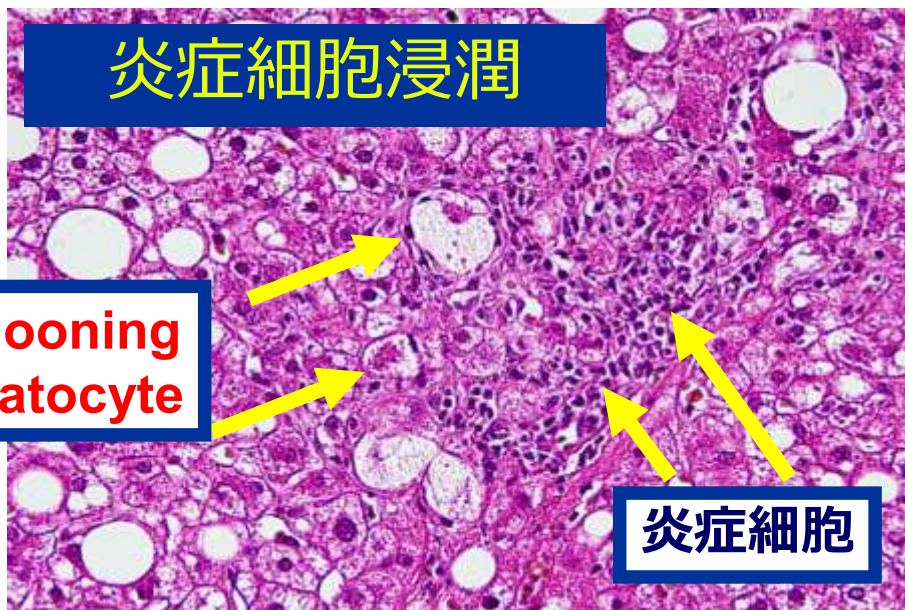
脂肪化



炎症細胞浸潤

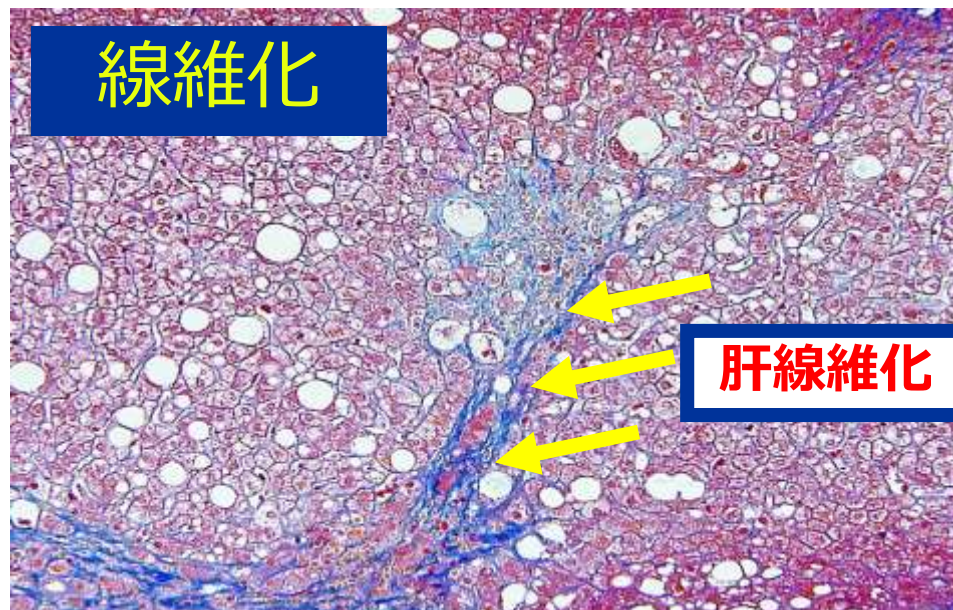
Ballooning
hepatocyte

炎症細胞



線維化

肝線維化



MASLD 肝組織診断スコア

	組織所見	スコア点数
脂肪化	<5%	0
	5～33%	1
	33～66%	2
	>66%	3
小葉内炎症	なし	0
	<2力所（対物20倍の視野）	1
	2～4力所	2
	>4力所	3
Ballooning 変性	なし	0
	少数	1
	多数	2
肝線維化	線維化なし	Stage 0
	小葉中心部の線維化	Stage 1
	Stage 1 + 門脈域の線維化	Stage 2
	bridging fibrosis	Stage 3
	肝硬変	Stage 4

NASスコア
(活動性評価)

at-risk MASH
NASスコア4点以上かつ
線維化ステージ2以上

非侵襲的診断法（NIT）による 危険群の絞り込み

MASLDからMASHを鑑別する方法

肝生検による組織診断



非侵襲的診断法
(NIT: non-invasive test)

画像診断（CT, MRI, US, など...）

バイオマーカー

スコアリングシステム

AI 診断

noninvasive liver disease assessment (NILDA)

日本で使用されている NIT のまとめ

NITの種類		NITの名称
スコアリングシステム	肝臓線維化	FIB-4 index
		NFS (NAFLD fibrosis score)
	肝脂肪量	FLI (fatty liver index)
血液バイオマーカー	肝臓線維化マーカー	ELFスコア
		4型コラーゲン7S (COL4-7S)
		M2BPGi
		ヒアルロン酸
	アポトーシスマーカー	CK-18F
画像診断	肝硬度測定	VCTE (FibroScan)
		p-/2D-SWE
		MRE
	肝脂肪量測定	減衰係数計測 (CAP, ATI, iATT <i>etc.</i>)
		PDFF

2025年3月現在

Kamada Y, *et al.*, J Gastroenterol 2025一部改変



本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. **at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？**
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

MASLD 肝組織診断スコア

	組織所見	スコア点数
脂肪化	<5%	0
	5～33%	1
	33～66%	2
	>66%	3
小葉内炎症	なし	0
	<2力所（対物20倍の視野）	1
	2～4力所	2
	>4力所	3
Ballooning 変性	なし	0
	少数	1
	多数	2
肝線維化	線維化なし	Stage 0
	小葉中心部の線維化	Stage 1
	Stage 1 + 門脈域の線維化	Stage 2
	bridging fibrosis	Stage 3
	肝硬変	Stage 4

NASスコア
(活動性評価)

at-risk MASH
NASスコア4点以上かつ
線維化ステージ2以上

at-risk MASH とは？？

at-risk MASH（危険度の高いMASH）
NASスコア4点以上かつ線維化ステージ2以上

すなわち

活動性と線維化の亢進した症例
（合併症を伴う肝硬変への進展が
危惧されるMASH症例）

日本で使用されている NIT のまとめ

NITの種類		NITの名称
スコアリングシステム	肝臓線維化	FIB-4 index
		NFS (NAFLD fibrosis score)
	肝脂肪量	FLI (fatty liver index)
血液バイオマーカー	肝臓線維化マーカー	ELFスコア
		4型コラーゲン7S (COL4-7S)
		M2BPGi
		ヒアルロン酸
	アポトーシスマーカー	CK-18F
画像診断	肝硬度測定	VCTE (FibroScan)
		p-/2D-SWE
		MRE
	肝脂肪量測定	減衰係数計測 (CAP, ATI, iATT etc.)
		PDFF

2025年3月現在



日本で使用されている NIT のまとめ

NITの種類		NITの名称
スコアリングシステム	肝臓線維化	FIB-4 index
		NFS (NAFLD fibrosis score)
	肝脂肪量	FLI (fatty liver index)
血液バイオマーカー	肝臓線維化マーカー	ELFスコア
		4型コラーゲン7S (COL4-7S)
		M2BPGi
		ヒアルロン酸
	アポトーシスマーカー	CK-18F
画像診断	肝硬度測定	VCTE (FibroScan)
		p-/2D-SWE
		MRE
	肝脂肪量測定	減衰係数計測 (CAP, ATI, iATT etc.)
		PDFF

2025年3月現在

Kamada Y, et al., J Gastroenterol 2025一部改変



超音波検査による肝硬度・肝脂肪量測定

FibroScan (Echosens)

VCTE: Vibration-Controlled Transient Elastography

LSM
(肝硬度)
CAP
(脂肪量)



©2025 Integral Corp.



ARIETTA S750 DeepInsight (Fujifilm)



©2025 Fujifilm



SWM
(肝硬度)
iATT
(脂肪量)

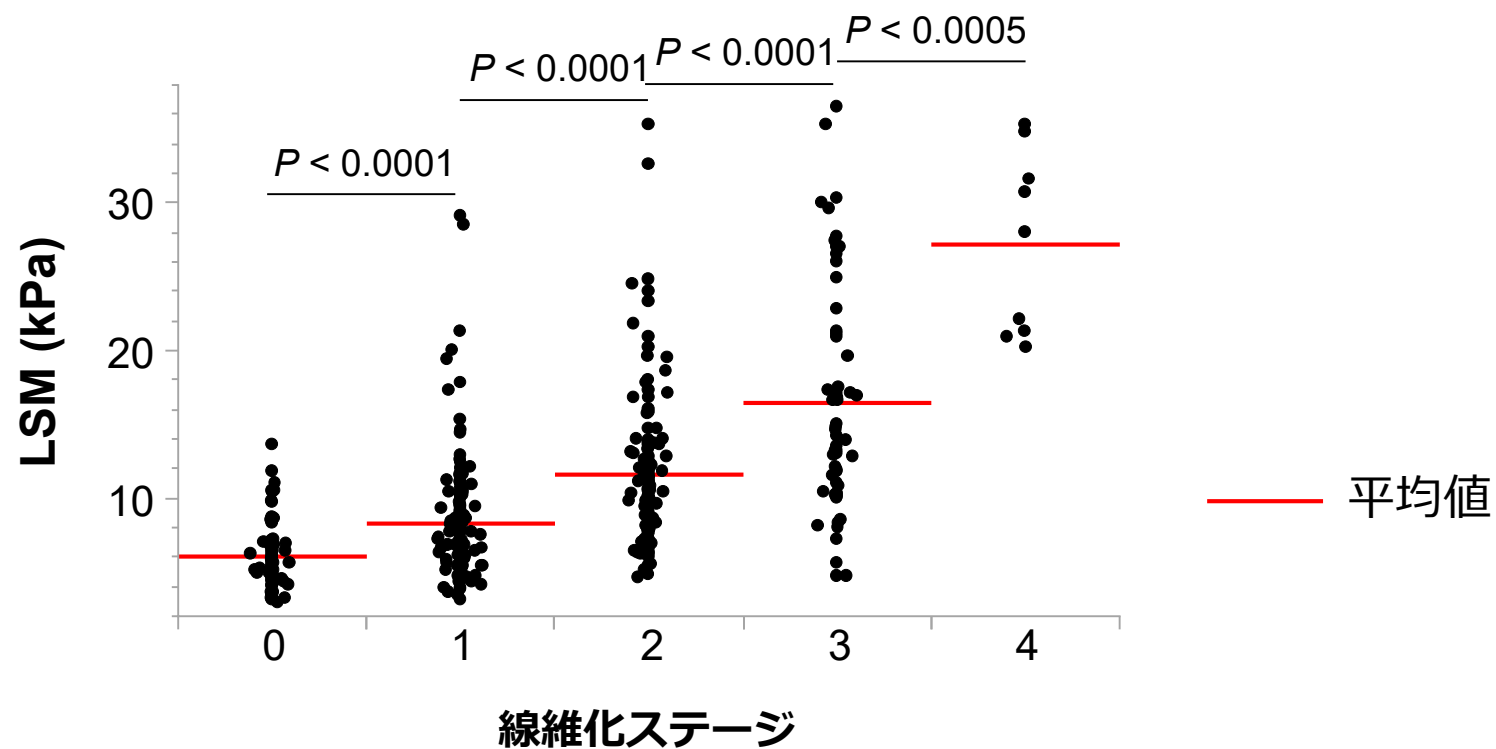


超音波検査による肝硬度測定は保険収載済みです。
超音波検査による脂肪定量は令和4年度診療報酬改定により保険収載されました。

VCTE 測定値と肝組織像の比較

403 名の肝生検施行 MASLD 患者を平均 2.7 年間フォローしたデータ

肝硬度 (LSM)



日本で使用されている NIT のまとめ

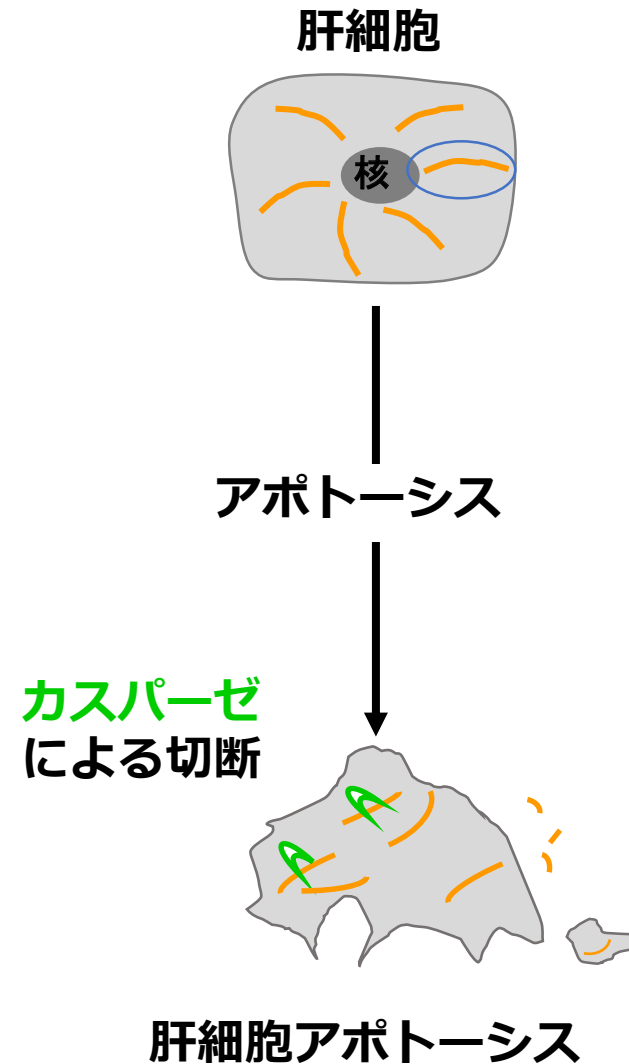
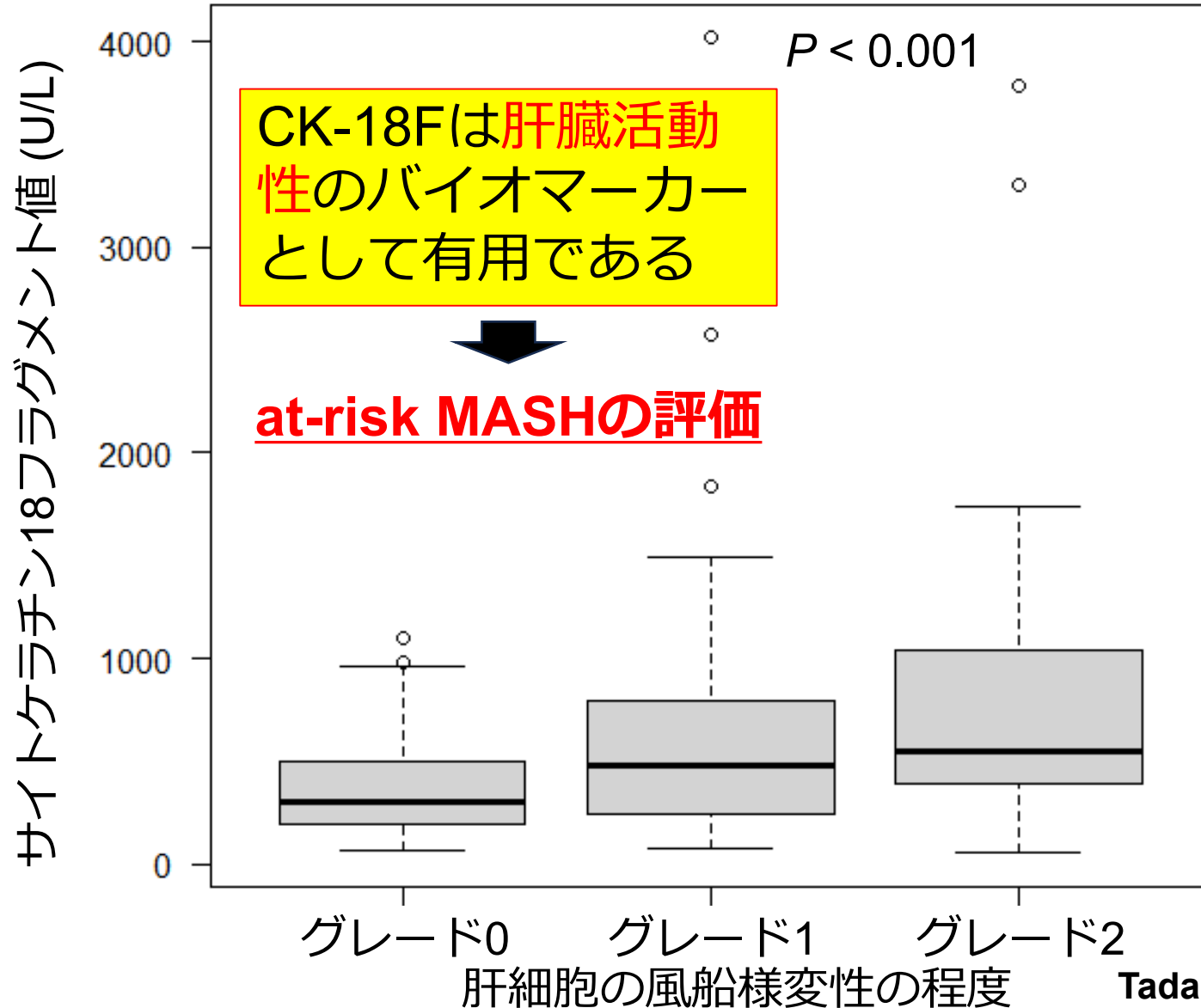
NITの種類		NITの名称
スコアリングシステム	肝臓線維化	FIB-4 index
		NFS (NAFLD fibrosis score)
	肝脂肪量	FLI (fatty liver index)
血液バイオマーカー	肝臓線維化マーカー	ELFスコア
		4型コラーゲン7S
		M2BPGi
		ヒアルロン酸
	アポトーシスマーカー	CK-18F
画像診断	肝硬度測定	VCTE (FibroScan)
		p-/2D-SWE
		MRE
	肝脂肪量測定	減衰係数計測 (CAP, ATI, iATT etc.)
		PDFF

2025年3月現在

Kamada Y, et al., J Gastroenterol 2025一部改変



肝細胞の風船様変性の程度と血中 CK-18F 値の相関



Tada T, et al., Euro J Gastroenterol Hepatol 2021

脂肪肝ノート, 鎌田佳宏編, 株式会社特殊免疫研究所, 10, 2024

臨床データと FibroScan による新しいマーカー Agile 3⁺ score, Agile 4 score

Agileスコアは肝臓線維化と肝臓活動性の評価方法として有用である



at-risk MASHの評価

$$\text{Agile 3}^+ = \frac{e^{-3.92368 + 2.29714 \times \ln(\text{LSM}) - 0.00902 \times \text{PLT} - 0.98633 \times \frac{\text{ALT}}{\text{AST}} + 1.08636 \times \text{Diabetes status} - 0.38581 \times \text{Gender} + 0.03018 \times \text{Age}}}{1 + e^{-3.92368 + 2.29714 \times \ln(\text{LSM}) - 0.00902 \times \text{PLT} - 0.98633 \times \frac{\text{ALT}}{\text{AST}} + 1.08636 \times \text{Diabetes status} - 0.38581 \times \text{Gender} + 0.03018 \times \text{Age}}}$$

Diabetes status: yes =1, no =0
Gender : male =1, female =0

年齢、性別、AST、ALT、血小板数、糖尿病、LSM

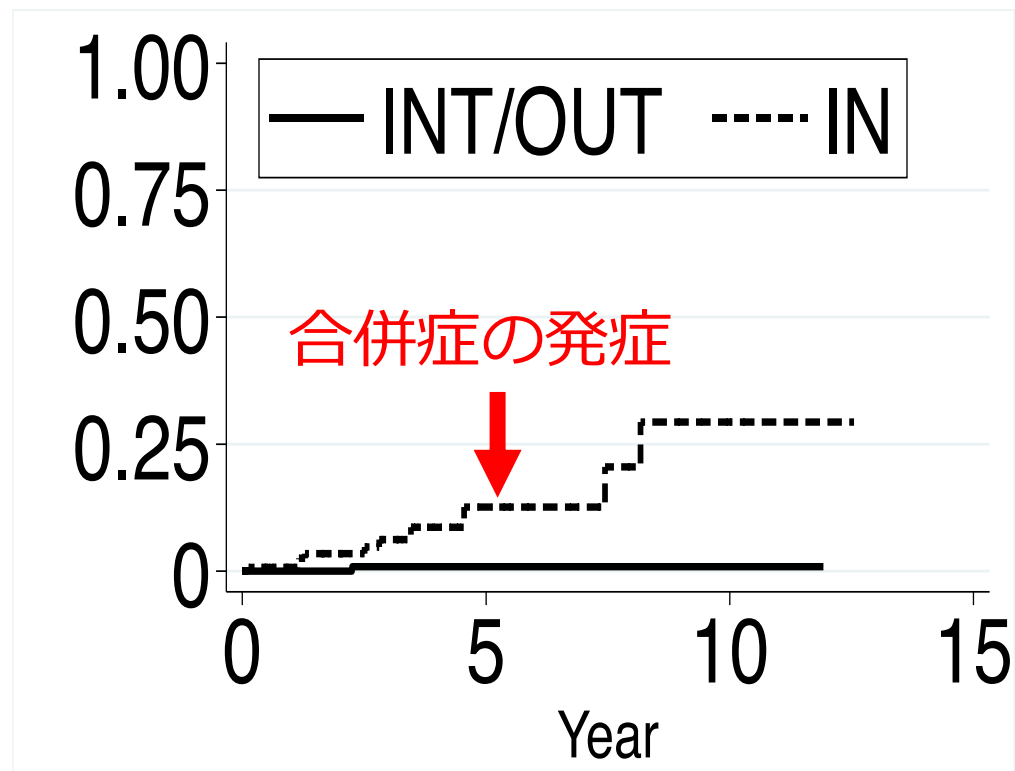
$$\text{Agile 4} = \frac{e^{7.50139 - 15.42498 \times \frac{1}{\sqrt{\text{LSM}}} - 0.01378 \times \text{PLT} - 1.41149 \times \frac{\text{ALT}}{\text{AST}} - 0.53281 \times \text{Gender} + 0.41741 \times \text{Diabetes status}}}{1 + e^{7.50139 - 15.42498 \times \frac{1}{\sqrt{\text{LSM}}} - 0.01378 \times \text{PLT} - 1.41149 \times \frac{\text{ALT}}{\text{AST}} - 0.53281 \times \text{Gender} + 0.41741 \times \text{Diabetes status}}}$$

Diabetes status: yes =1, no =0
Gender : male =1, female =0

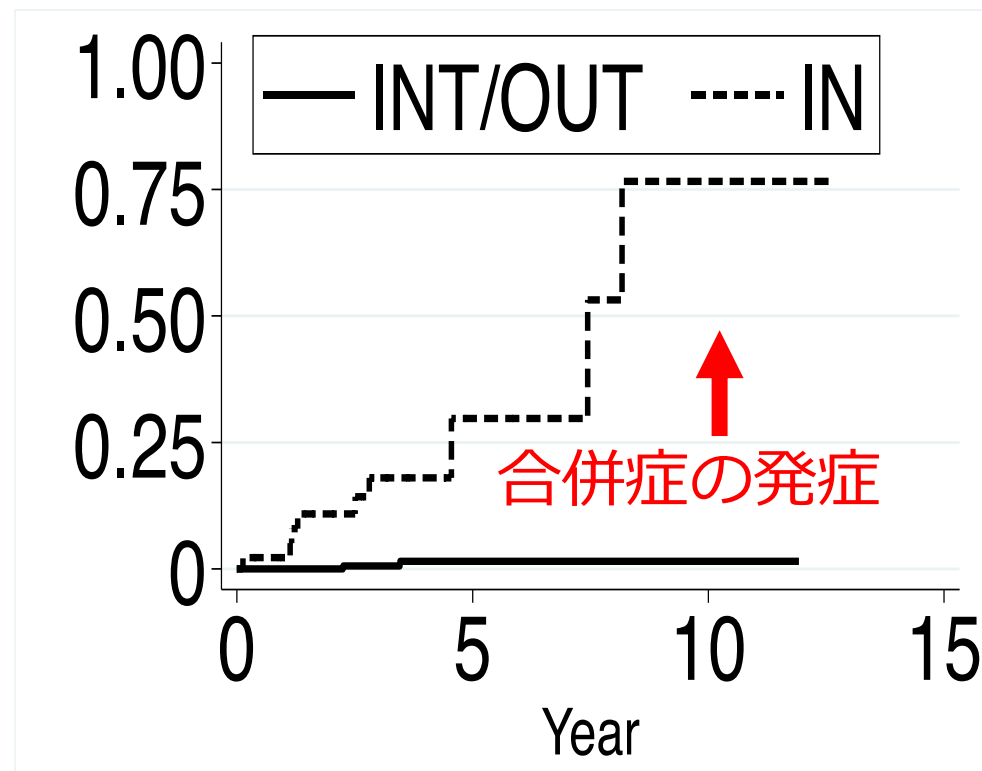
性別、AST、ALT、血小板数、糖尿病、LSM

Agile スコアと合併症の発生

Agile 3⁺



Agile 4



日本人403名の肝生検を行った非アルコール性脂肪性肝疾患患者からの肝臓関連合併症の発症をみたもの。Agile 3⁺やAgile 4計算式で高リスク(IN)とされる患者はリスクの低い患者(INT/OUT)に比べ、合併症の発症が多いことがわかる。

Miura K, Kamada Y, *et al.*, Hepatol Res 2023

脂肪肝ノート, 鎌田佳宏編, 株式会社特殊免疫研究所, 06, 2024

MASLD組織像に対応したNITについて

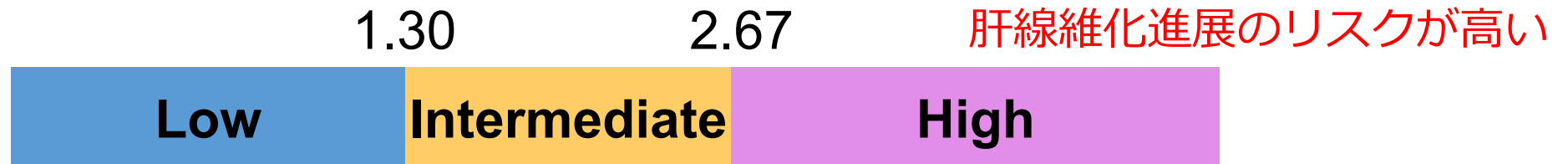
- 脂肪化
 - ✓FLI (Fatty Liver Index)
 - ✓CAPなど減衰法 (超音波検査)
 - ✓PDFF (MRI)
- 活動性 (炎症、風船様肝細胞、肝細胞壊死)
 - ✓CK-18F
- 線維化
 - ✓線維化マーカー (FIB-4 index、ELFスコア、M2BPGi、COL4-7S)
 - ✓画像検査 (USエラストグラフィ、MRE)

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. **FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み**
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

FIB-4 インデックスは MASLD の「高リスク群」の区別に有用である

$$\frac{\text{年齢 [歳]} \times \text{AST [U/L]}}{\text{血小板 [10}^9\text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}}}$$



進行肝線維化症例（Stage 3-4）			
	陰性的中率	陽性的中率	有病率
USA ¹⁾	90%	80%	23%
Japan ²⁾	99%	41%	11%

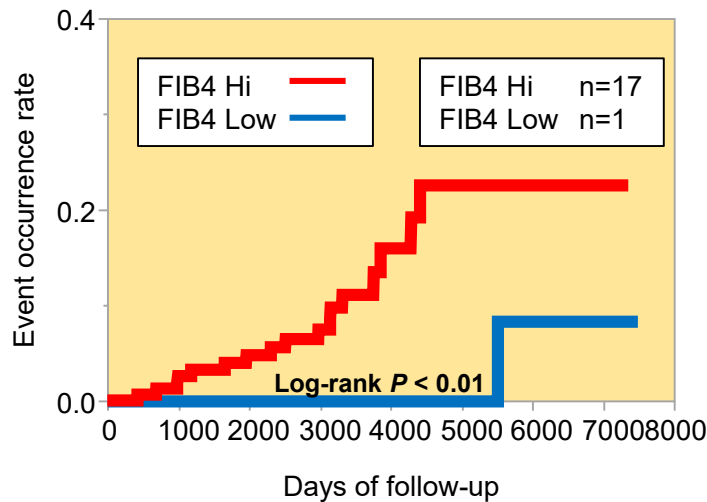
1) Shah AG, et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2009

2) Sumida Y, et al., BMC Gastroenterol 2012

FIB-4 インデックスは肝関連疾患だけでなく 他臓器がん、MACE 発症予測にも有用

353 名の肝生検施行 MASLD 患者を平均 7.4 年間フォローしたデータ

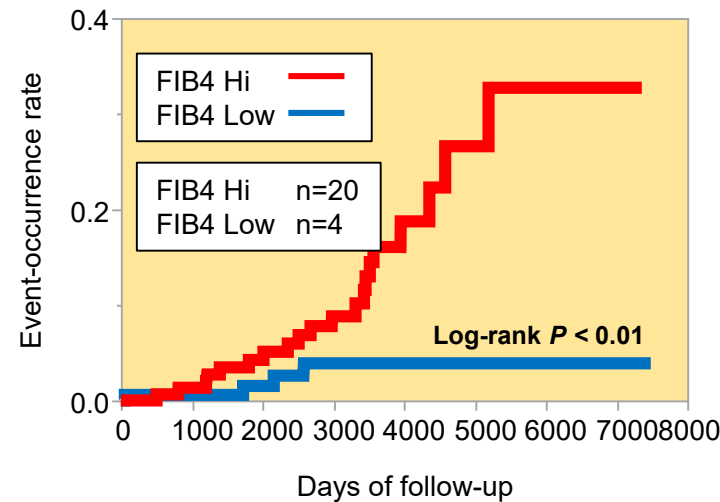
肝関連疾患イベント



肝関連疾患イベント

- ✓ 肝がん
- ✓ 非代償性肝硬変
- ✓ 出血性静脈瘤

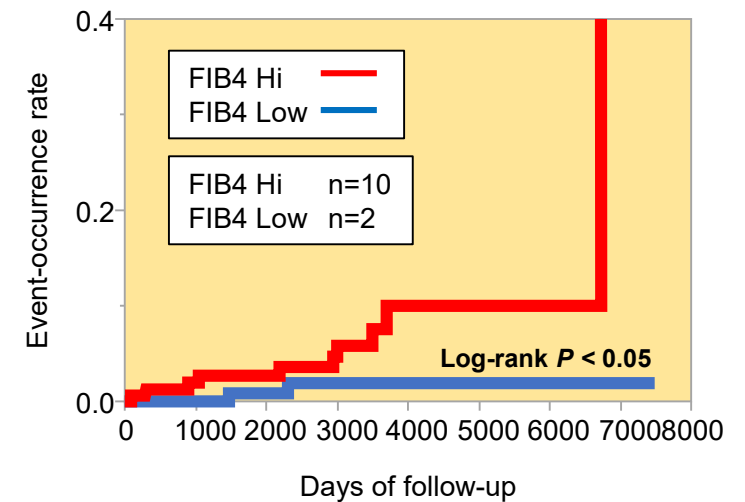
他臓器がん



他臓器がん

- ✓ 大腸がん
- ✓ 胃がん
- ✓ 乳がん など

MACE



MACE

- ✓ 冠動脈イベント
- ✓ 心不全
- ✓ 脳卒中

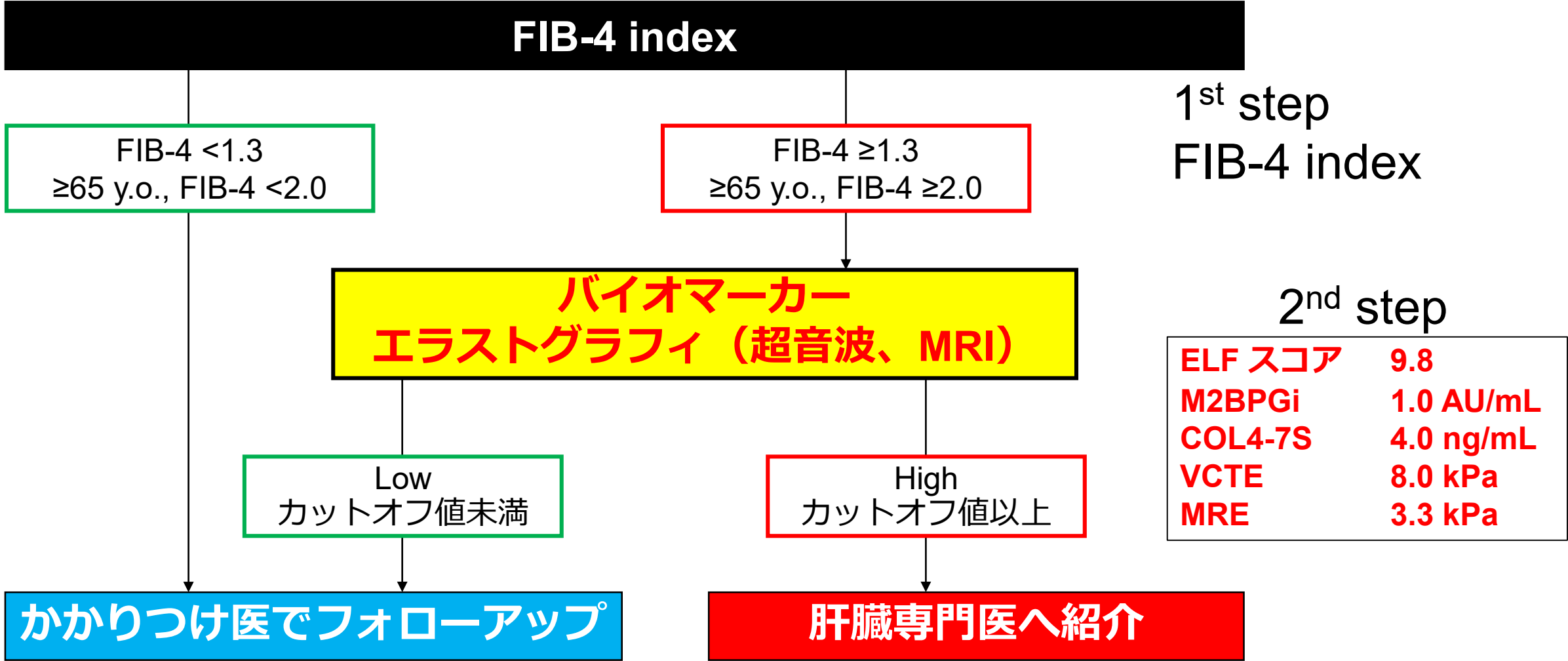
FIB-4 index は中央値 (1.255) で2群に分けた



アメリカ糖尿病学会診療ガイドライン 2025年版

肝酵素値が正常範囲であったとしても、肥満あるいは心血管病のリスクを有する2型糖尿病あるいは前糖尿病の患者はFIB-4インデックスを使って肝線維化の評価を行い、1.3以上であればエラストグラフィ、あるいはELF testを行うべきである。

肝線維化マーカーによるかかりつけ医・非肝臓専門医から 肝臓専門医への紹介アルゴリズムの提案



本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

日本で使用されている NIT のまとめ

NITの種類		NITの名称
スコアリングシステム	肝臓線維化	FIB-4 index
		NFS (NAFLD fibrosis score)
	肝脂肪量	FLI (fatty liver index)
血液バイオマーカー	肝臓線維化マーカー	ELFスコア
		4型コラーゲン7S
		M2BPGi
		ヒアルロン酸
	アポトーシスマーカー	CK-18F
画像診断	肝硬度測定	VCTE (FibroScan)
		p-/2D-SWE
		MRE
	肝脂肪量測定	減衰係数計測 (CAP, ATI, iATT etc.)
		PDFF

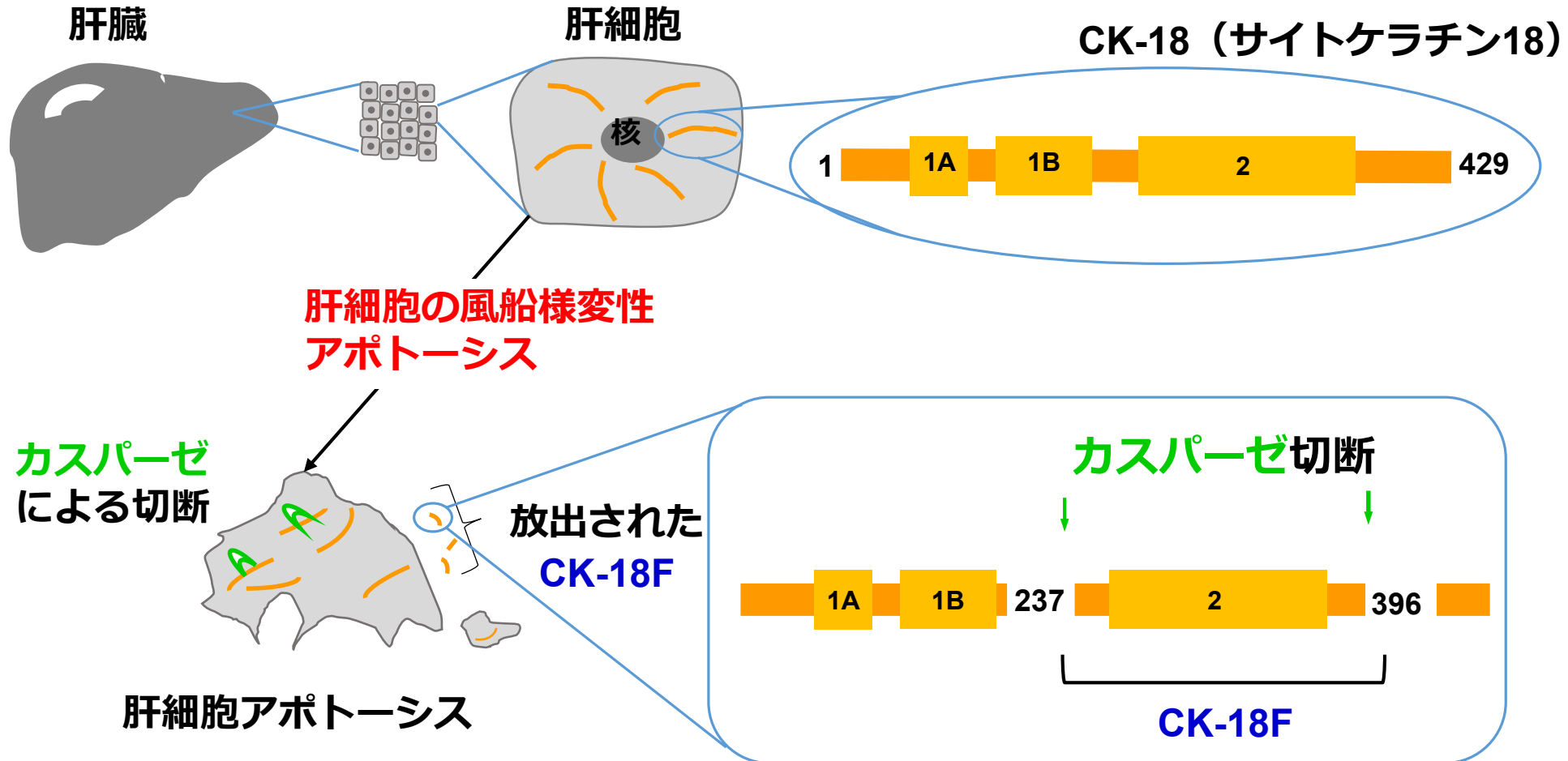
2025年3月現在

Kamada Y, et al., J Gastroenterol 2025一部改変



CK-18F放出機構

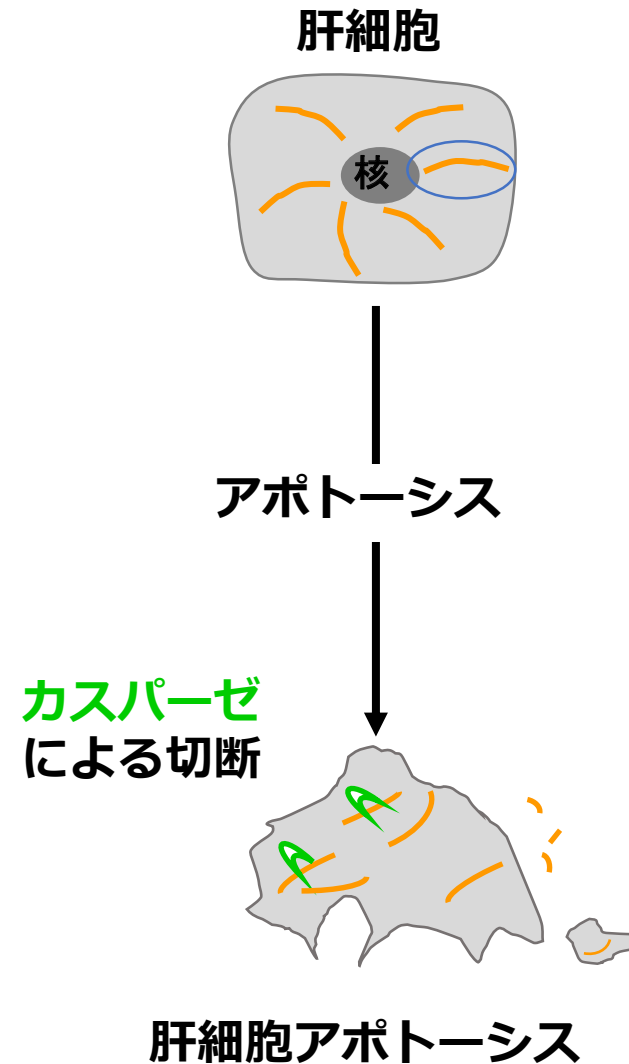
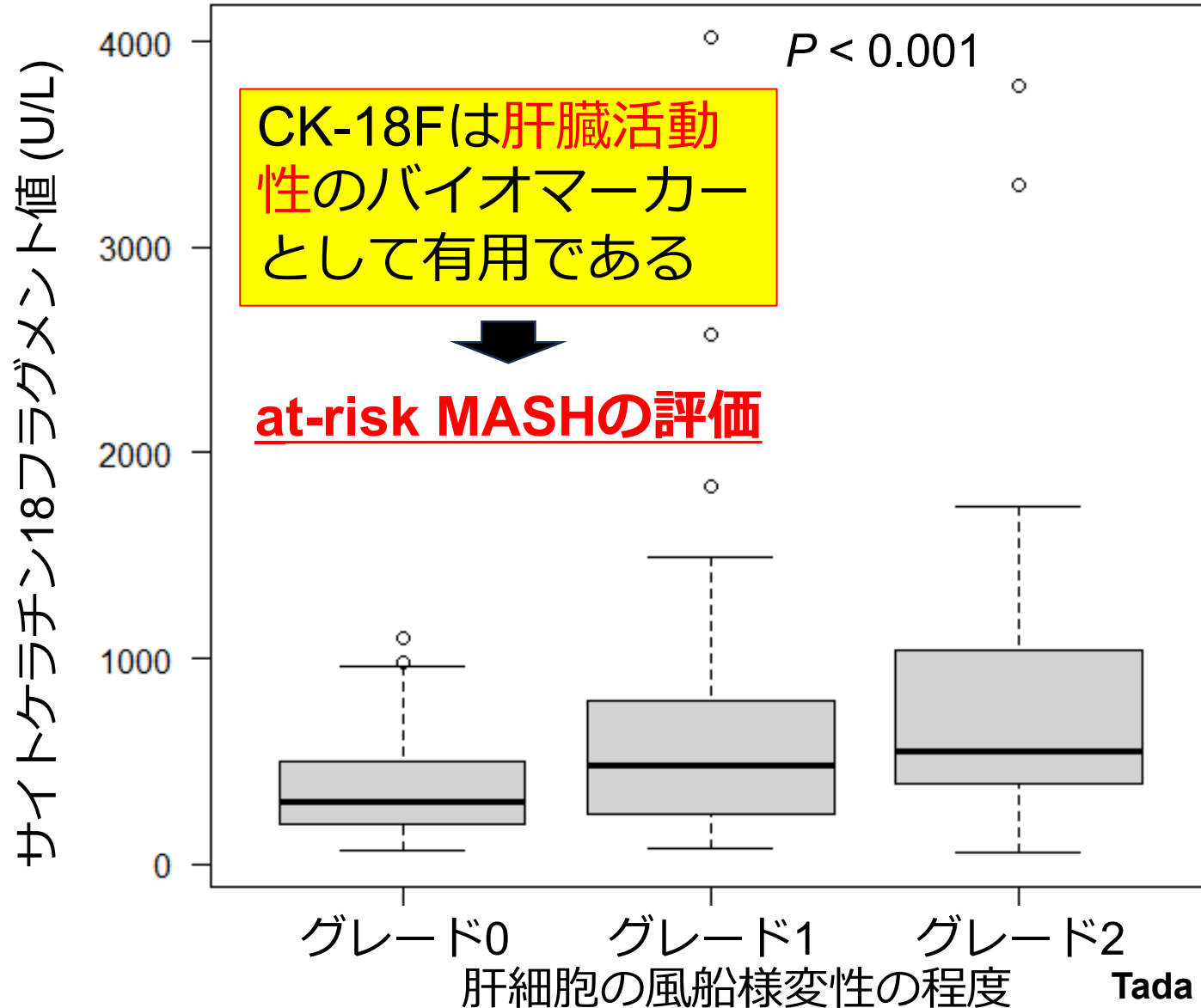
アポトーシスが生じるとCK-18がカスパーゼによって**切断**され、**CK-18F**として血液中に放出される



CK-18F : Cytokeratin 18 fragment

株式会社特殊免疫研究所作成

肝細胞の風船様変性の程度と血中 CK-18F 値の相関

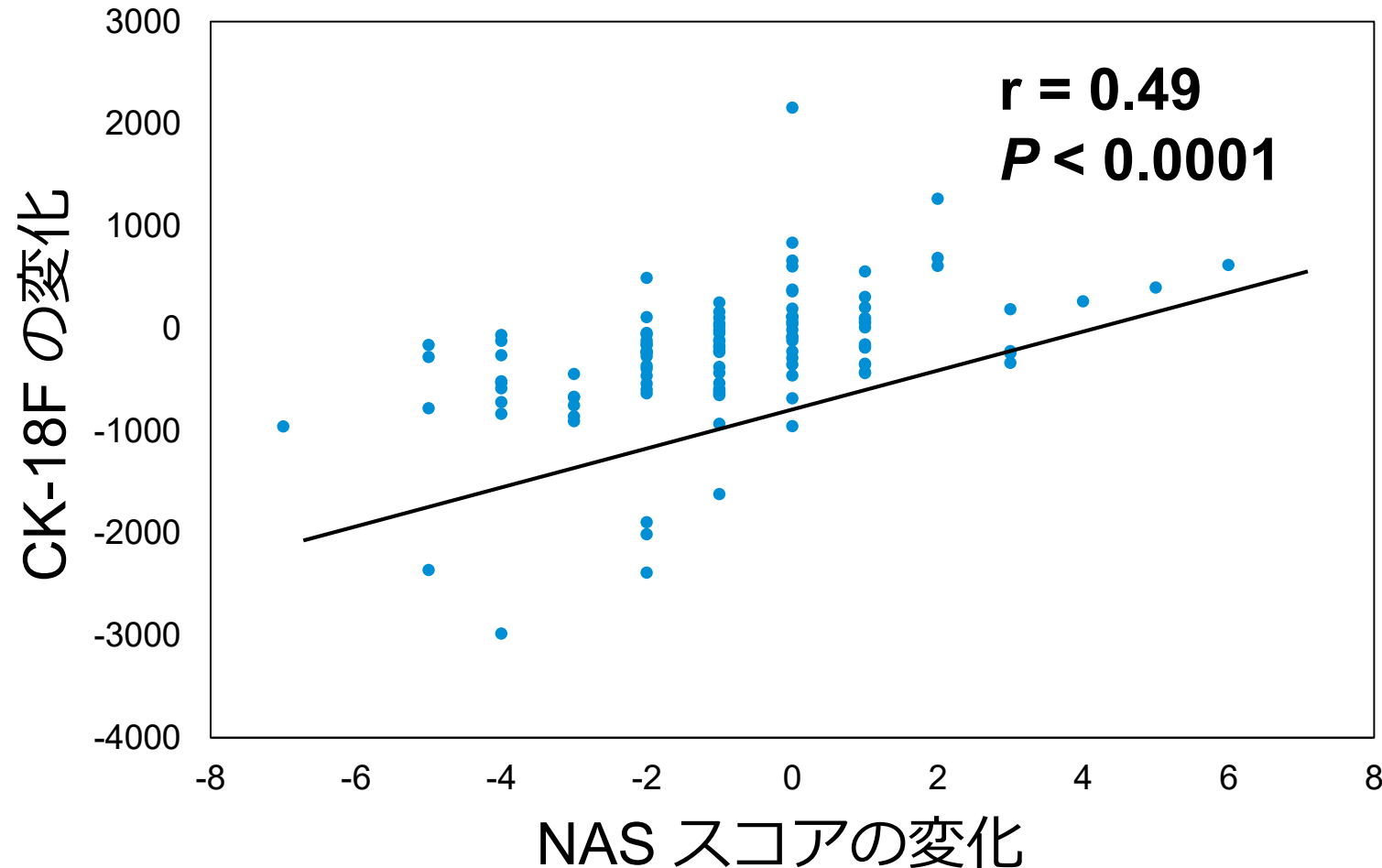


Tada T, et al., Euro J Gastroenterol Hepatol 2021

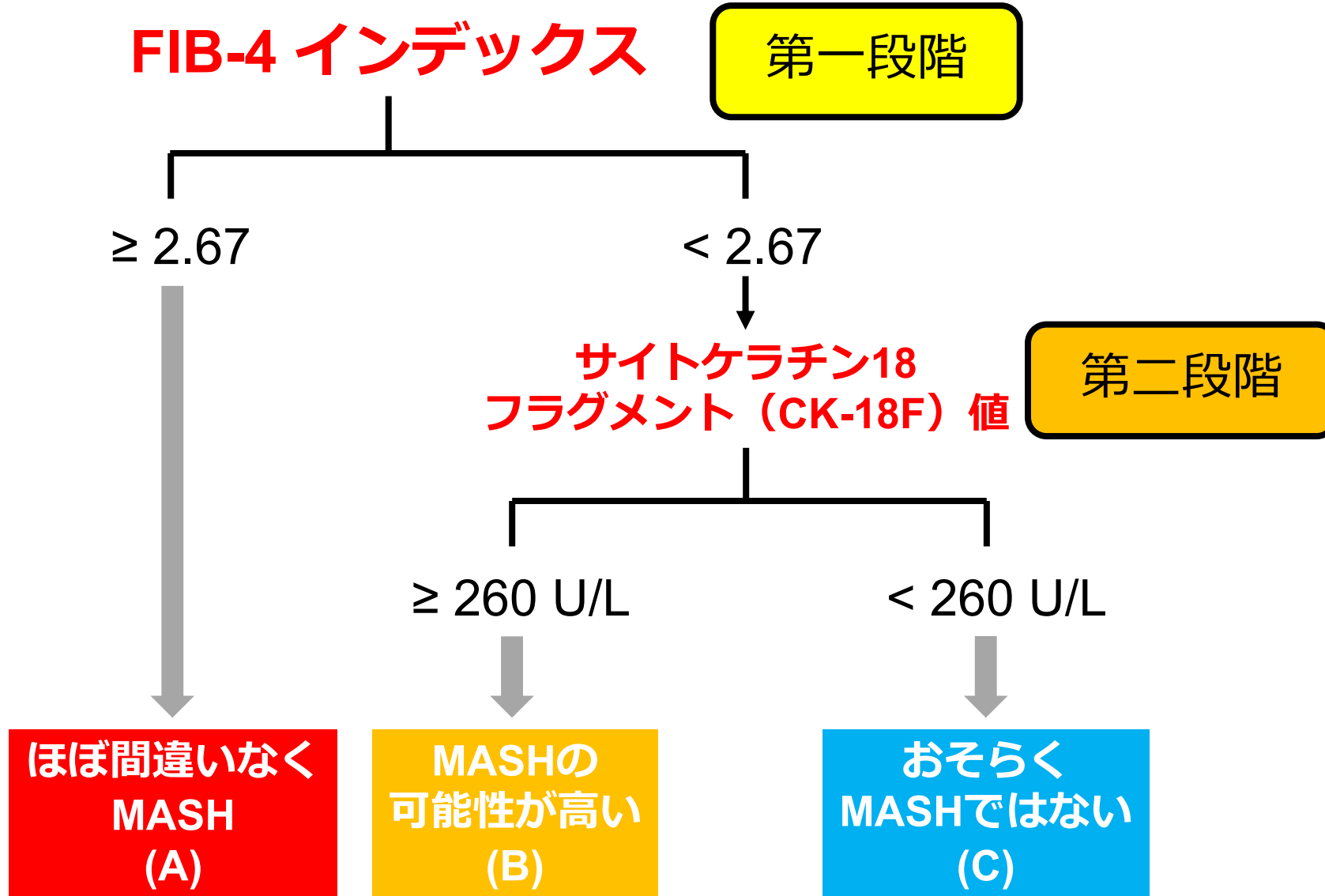
脂肪肝ノート, 鎌田佳宏編, 株式会社特殊免疫研究所, 10, 2024

CK-18F は MASLD 患者において at-risk MASH を 予測できる肝線維化とは独立した指標である

CK-18Fの変化とNASスコアの変化の相関

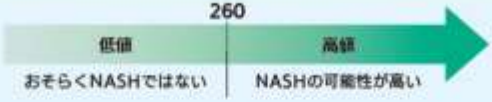
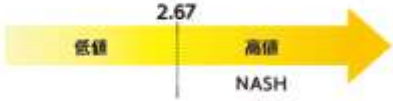
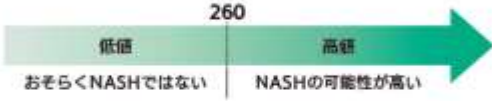
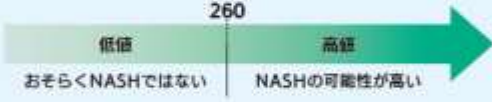
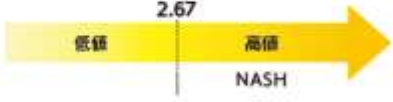
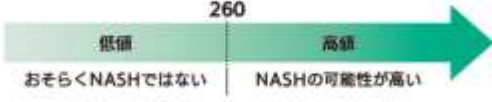
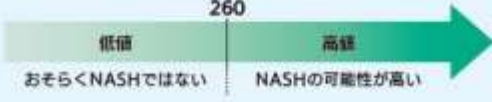
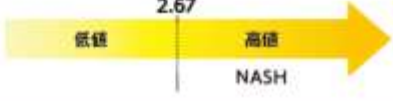
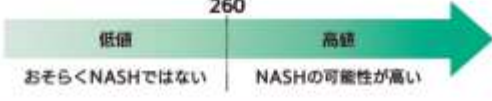


FIB-4 index と CK-18F による MASH の診断補助



FIB-4 インデックスと CK-18F 値の結果記録 (脂肪肝ノート)

FIB-4 index/サイトケラチン18フラグメント値の結果記録

日 付	FIB-4 index	サイトケラチン 18 フラグメント値 (U/L) <FIB-4 index が低値の場合>
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		
年 月 日		

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問

よくあるご質問

Q

お酒はそんなに飲まないし太ってもいないのに脂肪肝と診断されました。なぜ？

A

隠れ肥満かもしれません。年を取っていくと内臓脂肪の量が増えていきます。例えば20歳頃と今と比べて体重はどうでしょうか？増えていればその分脂肪量が増えています。また年を取ると筋肉量が落ちていくので体重があまり変わらなくても脂肪の量が増えている可能性があります。

Q

脂肪肝を改善するには、どのくらい痩せれば良い？

A

7%体重を減らすと脂肪肝炎が改善することが報告されています。そのため、日本消化器病学会・肝臓学会のNAFLD/NASH診療ガイドライン2020では7%の減量をすすめています。体重70kgの人なら約5kgの減量ということです。

Q

脂肪肝と糖尿病の関係性は？

A

糖尿病を合併するMASLDは高危険群に該当する方が多いです。近年の報告では糖尿病合併MASLD患者の38%がステージ3以上の進行肝線維化状態であることが示されています。糖尿病を合併したMASLD患者さんは一度は肝臓専門医の受診を強くすすめます。

よくあるご質問

Q

どのようなときに、CK-18Fを測定すればよいでしょうか？線維化マーカーと画像診断との使い分けについて教えてください。

A

線維化はすぐには変わらないので年1回測定。CK-18Fは肝臓の活動性指標なので線維化マーカーと時期をずらして何度か測定するのがよいでしょう。画像診断は肝臓の硬さを調べるため、肝がんの有無を調べるために重要な検査です。肝臓の線維化進展度合いによって間隔が変わりますが定期的な画像診断が必要です。

Q

CK-18Fが高い場合には、どのような診療が必要でしょうか？

A

肝臓専門医でのフォローアップをおすすめします。肝臓専門医はMASLDの状態について血液検査、画像検査により評価します。MASLDの病状により、定期的な血液検査や画像検査によって肝硬変・肝がんへの移行がないか？心血管病の状態はどうか？などの評価を定期的に行っていきます。

本動画の内容について

1. 脂肪性肝疾患の名称変更について
2. MASLD/MASH の疫学
3. MASH の診断方法（病理診断含めて）
4. at-risk MASH（危険度の高いMASH）とは？
5. FIB-4インデックスによるMASH 高危険群の絞り込み
6. サイトケラチン18 フラグメント（CK-18F）を用いたMASH の診断補助について
7. よくあるご質問