

<総 説>

MASLD における非侵襲的検査 (noninvasive test : NIT) の SWOT 解析

鎌田 佳宏^{1)*} 角田 圭雄²⁾ 高橋 宏和³⁾
藤井 英樹⁴⁾ 川中 美和⁵⁾ 中島 淳⁶⁾
JANIT Forum

要旨：MASLD の診断は肝生検がゴールドスタンダードであったが、侵襲性、コスト、診断のばらつきなどの問題があった。これら問題に対処するため、血液バイオマーカーや画像診断など、MASLD 病態評価の様々な非侵襲的検査(NIT)が開発されている。2020年に設立された JANIT フォーラムは、MASLD の専門知識を持つ臨床医、医療機器やバイオマーカーを開発する企業、製薬業界の専門家など、オープンイノベーションによるマルチステークホルダーの対話を通じて、科学的観点から MASLD の NIT 開発を促進することを目的としている。今回、各 NIT の特徴を議論するために、JANIT フォーラムの 36 人の会員 (医師 16 名、企業代表 20 名) で SWOT 分析を実施した。JANIT フォーラムは、この分析に基づいて高リスクの MASLD 患者を正確に選択し、治療効果を反映するサロゲートマーカーとしての有用性を評価した。

索引用語： FIB-4インデックス 肝線維化バイオマーカー CK-18F
エラストグラフィ AI診断

緒 言

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) は最も有病率の高い慢性肝疾患であり、MASLD を背景とした肝硬変・肝がんの患者数が増加している¹⁾。肝生検は MASLD 診断におけるゴールドスタンダードであったが、侵襲性やコスト、観察者間の診断のばらつきなど、対処しなければならない問題が複数存在する²⁾³⁾。病態評価のために繰り返し肝生検することは非常に困難であり、肝生検によって得られる検体量は肝臓全体の数万分の一と非常に小さく肝臓全体の評価が難しい。そのため現在 MASLD の重症度、特に肝線維化の評価は非侵襲的検査 (NIT) に移行しつつある。肝組織学的に評価した肝線維化は、全死亡率または肝関連イベントの

独立したリスク因子である。画像診断では超音波検査、MRI によるエラストグラフィが肝線維化評価に用いられており、予後予測にも有用性が示されている⁴⁾⁵⁾。

日本消化器病学会と日本肝臓学会による NAFLD/NASH ガイドラインでは、高リスク MASLD 患者の分類に FIB-4 インデックス (fibrosis-4 index) および/または NFS (NAFLD fibrosis score) を推奨している⁶⁾⁷⁾。第一段階目として、かかりつけ医での診療や健康診断では脂肪肝患者の一次スクリーニングとして FIB-4 インデックスあるいは NFS (NAFLD fibrosis score) で、次に各種肝線維化関連マーカー (ELF (enhanced liver fibrosis) テスト、M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer)、4 型コラーゲン 7S (T4C7S)、ヒアルロン酸 (HA) など) のいずれかを用いてを検査することが推奨される。進行肝線維化のリスクが低い患者 (FIB-4 < 1.3 または NFS < -1.455) は、それ以上の評価は必要ない。患者が進行肝線維化の可能性があると診断された場合 (FIB-4 ≥ 1.3, NFS ≥ -1.455, または血小板数 < 200,000/mm³, 肝線維化マーカー高値, エラストグラフィ高値), かかりつけ医は第二段階目として肝臓専門医へと紹介する。肝線維化マーカーは本邦で複数が保険収載されているがかかりつけ医はどれか

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科生体物理工学講座
- 2) 国際医療福祉大学大学院医療福祉経営学
- 3) 佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター
- 4) 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
- 5) 川崎医科大学総合医療センター総合内科学 2
- 6) 横浜市立大学肝胆膵消化器病学教室

*Corresponding author:

ykamada@sahs.med.osaka-u.ac.jp

<受付日2025年1月23日><採択日2025年2月12日>

一つ得意なマーカーを設定し、日常臨床で使うことが薦められる。肝臓専門医は最初に FIB-4 または NFS を確認し、肝線維化の中間リスク以上 (FIB-4 ≥ 1.3 または NFS ≥ -1.455) が疑われる場合は、肝生検またはエラストグラフィ (超音波検査, MRI) の考慮または施行が推奨される。進行した肝線維症の可能性のある患者には、肝がんおよび心血管疾患 (CVD) のサーベイランスも推奨される。

近年, MASLD を対象としたバイオマーカーや画像検査など様々な NIT が開発されているが, それぞれに長所と短所が存在する。これらを整理し, NIT の組み合わせによる診断能の向上や, 本邦の MASLD 患者に有用性の高い NIT を創出することはハイリスク症例の拾い上げや MASLD の予後改善に寄与する。そのためには評価基準を統一した MASLD の大規模集団での検証が必要である。この目標を達成するために, 2020 年に開催された Japan NASH NIT (JANIT) フォーラムでは, SWOT (長所, 短所, 機会, 脅威) 分析を行った。SWOT 分析は, 長所, 短所, 機会, 脅威のそれぞれ 4 つのカテゴリーで外部環境と内部環境を分析し, 特定の目的を達成するためにどの組織や個人が意思決定を行う必要があるかを予測し, ビジネス環境の変化に応じてリソース管理を最適化するために有用な戦略である。最近では, この手法が消化器領域でも使用されている⁸⁾。JANIT フォーラムは, MASLD の専門知識を持つ臨床医, 医療機器やバイオマーカーを開発する企業, 製薬業界の専門家など, オープンイノベーションによる多様な利害関係者の対話を通じて, 科学的観点から MASLD の診断と治療への反応の評価を行うためのさまざまな NIT の開発を推進することを目的としている。本研究では, 16 名の医師と 20 名の企業代表の合計 36 名が参加し, SWOT 分析を実施した。この SWOT 分析は, 以下のプロセスで進められた。

1. 各参加者による個別 SWOT 分析の実施
2. 小グループに分かれた分析結果の統合
3. 各診断法に特化したクロス SWOT 分析の実施
4. 主要成功要因の特定および優先順位の設定

これらの議論は, 新型コロナウイルス感染症の影響により, 主に Zoom や Microsoft Teams などのオンラインツールを用いて行われた。

それぞれの NIT の長所と短所 (Strengths & Weaknesses of each NIT)

まず, 日本で使用されている各 NIT の長所と短所を

示す (表 1)。各 NIT の承認状況と価格は表 2 に示した (2024 年 12 月現在)。

1) スコアリングシステム

(1) FIB-4 インデックス (fibrosis-4 index)

FIB-4 の長所は, そのシンプルさ, 正確性, 検証性である。a) FIB-4 は, 年齢, AST, ALT, 血小板数という, 肝臓の血液検査で測定される 4 つのパラメータの組み合わせのみに基づいている⁹⁾¹⁰⁾。FIB-4 は簡単に計算でき, 低コストであることから, 臨床の現場において広く利用できる。b) 進行した線維症に対する FIB-4 の診断精度は, NFS, AST/血小板比指数 (APRI), BMI, AST/ALT 比, BARD スコア^{11)~16)} など, 他の血液ベースの NIT よりも優れている。さらに, FIB-4 は, 肝がんの発症^{17)~20)}, CVD²¹⁾²²⁾, 肝臓関連イベント^{23)~26)}, 冠動脈イベント, 心不全, 脳卒中を合わせた MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), および死亡率の予測因子として機能することができる (図 1)。c) FIB-4 は重度の肝線維化を伴う MASLD の予測において最も検証されており, いくつかの臨床診療ガイドラインでは臨床診療における最初のトリアージツールとして推奨されている^{6)27)~29)}。

FIB-4 の弱点は, 進行した線維化を予測する感度が特定の集団では低いことである。a) 年齢は FIB-4 の精度に影響を及ぼし, 高齢者 (65 歳以上) の線維化を過剰に予測する可能性がある³⁰⁾³¹⁾。b) FIB-4 は, 肥満の MASLD 患者では非肥満患者よりも進行した線維化を予測する性能が低いことが示されている³²⁾。c) FIB-4 は, 2 型糖尿病 (T2D) を患う MASLD 患者の線維化を, T2D を患わない患者よりも正確に予測できない可能性がある³³⁾³⁴⁾。d) FIB-4 は慢性肝疾患の有病率が高い集団で検証されたため, 一般集団などの有病率の低い集団では陽性予測値が低いことが報告されている²⁷⁾³⁵⁾。このような留意すべき事項を鑑みても FIB-4 は簡便であり, 有用性の高いスコアリングシステムであり, 高危険群絞り込みにおいてまず最初に考慮すべき指数である。注意すべき点としては, FIB-4 には年齢が計算式に入っているため, 高齢者では数値が上昇し, 偽陽性が増加することがあげられる³¹⁾。そのため EASL のガイドラインでは 65 歳以上の対象者ではカットオフ値を 2.0 に設定することが推奨されている³⁶⁾。

(2) NFS (NAFLD fibrosis score)

NFS は, MASLD が肝線維症に進行した患者を特定するための検証済みの非侵襲的ツールであり, 年齢, BMI, 高血糖, 血小板数, アルブミン, AST/ALT

表1 日本で使用されているMASLDに対する各NITの長所と短所
MASLD病態評価のために用いられているスコアリングシステム、血液バイオマーカー、その他（AI）についてその長所と短所をまとめた。（Kamada Y, *et al.*: JANIT Forum, J Gastroenterol 2023 一部改変）

	長所（Strength (S)）	短所（Weakness (W)）	
スコアリングシステム	FIB-4 インデックス	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低コストで簡単に計算可能である 2. 進行した線維症に対する高い陰性予測値を持つ 3. 肝がん、心血管イベント、死亡率の予測因子となる可能性あり 4. 広く検証されたスコアであり、臨床診療における最初のトリアージツールとして推奨される 5. 豊富なエビデンスがある 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 高齢患者（65歳以上）ではパフォーマンスが低い 2. 肥満MASLDでは非肥満MASLDよりも進行性線維症の診断パフォーマンスが低い 3. MASLD患者の線維症の診断精度は2型糖尿病患者において非2型糖尿病患者と比べ低い 4. 一般集団などの有病率の低い集団では陽性予測値が低い 5. 不確定グループが存在する
	NFS (NAFLD fibrosis score)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床データと検査データで簡単に利用可能 2. EASLとAASLDの両方の臨床診療ガイドラインで推奨されている 3. 進行性線維症のリスクが低い、または高い2型糖尿病合併MASLD/MASH患者の特定ができる 4. 豊富なエビデンスがある 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肥満ではパフォーマンスが低い 2. 他のNITと比較して診断精度が高くない 3. 高齢患者ではパフォーマンスが低い 4. 2型糖尿病患者ではNFSが高くなる傾向があり、除外診断には使いにくい 5. 複雑な式である 6. 不確定グループが存在する
	ELFスコア	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使いやすい（繰り返し可能、低侵襲、機器の設置不要、特別なトレーニング不要） 2. ヨーロッパでは特許取得済みの線維化マーカーの1つとして推奨されている 3. MASH予後マーカーとしてFDAに承認（MASH患者から高リスク患者を識別するために使用） 4. 2024年に肝線維化マーカーとして保険収載された 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 保険収載後日が浅いため日本の患者に対するエビデンスは限られている 2. 院内診断には専用の機器が必要（シーメンスヘルスケアダイアグノスティックス社のAtellicaまたはCentarシリーズ）
血液バイオマーカー	M2BPGi	<ol style="list-style-type: none"> 1. F2およびF3以上のより優れた予測因子である 2. 年齢に依存しない単一のカットオフ値を持つ 3. 進行した線維症を伴う高リスク患者を一般集団から区別する優れたパフォーマンスがある 4. 肝がん発生の予測因子となりうる 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病因ごとに異なるカットオフ値の設定が必要である 2. 作用機序は不明である点 3. 専用機器が必要（シスメックス社製HISCLシリーズシステム）
	T4C7S	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本で多数測定されている 2. 肝臓の線維化を反映できる 3. 保険料が安い 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 海外では認知度が低いため、一般的には測定されていない
	HA (ヒアルロン酸)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肝線維症の有用なマーカーとしてよく知られている 2. 小児MASLD患者にも有用な肝線維化マーカーである 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腎機能障害、関節障害、悪性腫瘍患者など肝疾患以外でも血清HAレベルが上昇する
	CK-18F (M30)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肝細胞アポトーシスの予測因子である 2. 肝臓の活動性を反映するマーカーである 3. 2024年に日本でMASH診断マーカーとして承認された 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 保険収載後日が浅いため日本の患者に対するエビデンスは限られている 2. MASHの診断のカットオフ値はまだ確立されていない

表 1 日本で使用されている MASLD に対する各 NIT の長所と短所 (続き)

		長所 (Strength (S))	短所 (Weakness (W))
その他	AI (artificial intelligence)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 画像の小さな変化, 異質性の識別, 変動性の低減に有用 2. 医師の手作業の負担を軽減し, 正確かつ再現性のある診断をサポートできる 3. いくつかの臨床パラメータを使用したさまざまな AI モデルがある 4. 世界中どこからでも簡単にアクセス可能である 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 意思決定プロセスを知ることが難しい 2. 教師データの品質が良好であることが必要

略: FIB-4, fibrosis-4; NFS, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; ELF スコア, enhanced liver fibrosis スコア; M2BPGi, mac-2 binding protein glycosylation isomer; T4C7S, type IV collagen 7S; HA, hyaluronic acid; CK-18F, cytokeratin 18 fragment.

表 2 欧米, 日本における NIT の保険収載と価格

欧米と日本での各 NIT の保険収載状況と価格についてまとめた (2024 年 12 月現在). (Kamada Y, et al.: JANNIT Forum, J Gastroenterol 2023 一部改変)

NITs		保険収載/承認			日本での状況	
		アメリカ	EU	日本	保険償還	価格 (円)
スコアリングシステム	FIB-4 インデックス	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	NFS	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	ELF スコア	○	○	○	○	1,940
肝線維化マーカー	T4C7S	-	-	○※	○※	1,480
	M2BPGi	-	-	○※	○※	1,940
	HA	-	○	○	○	1,790
アポトーシスマーカー	CK-18F (M30)	-	-	○※	○※	1,940
肝硬度測定	VCTE	○	○	○	○	2,000
	p-/2D-SWE	○	○	○	○	2,000
	MRE	○	○	○	○	6,000
肝脂肪量測定	減衰係数 (CAP など)	○	○	○	○	2,000
	PDFF	○	○	○	○	6,000

※: 欧米では未承認で, 日本国内で承認されているもの
2024 年 12 月現在

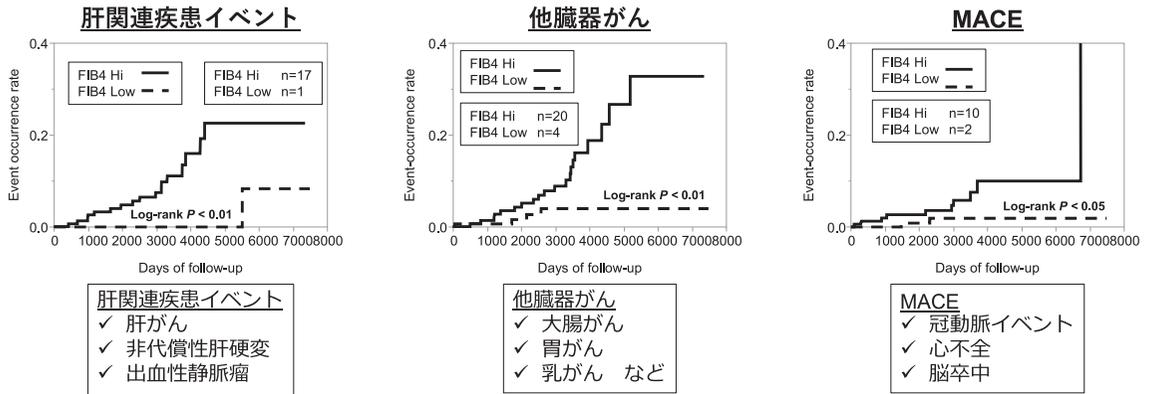
比の 6 つの変数に基づいている³⁷⁾. 公開された計算式も <https://naflscore.com/> で入手できる.

その長所は次のとおりである. a) NFS は, 日常的な臨床データと検査データで構成されている. b) NFS の診断精度は FIB-4 とほぼ同じである³⁸⁾. c) NFS は, 日本の診療ガイドラインで, FIB-4 とともに進行した肝線維症/肝がんをスクリーニングするためのスコアリングシステムとして記載され, 推奨されている⁶⁾⁷⁾. d) NFS は, 欧州肝臓学会と米国肝臓病学会の両方の診療ガイ

ドラインで推奨されている²⁷⁾²⁸⁾. e) NFS は, 進行性線維化のリスクが低い, または高い T2D を伴う MASLD 患者を識別するのに有用である²⁸⁾. f) NFS は, 最も一般的な非侵襲性血液血清検査の 1 つであるため, 膨大な量のデータが公開されている.

対照的に, NFS の弱点は以下のとおりである. a) 肥満は NFS のパフォーマンスに影響を与える³⁹⁾⁴⁰⁾. b) NFS の診断精度は, 他の NIT と比較してそれほど高くない⁴¹⁾. c) NFS は高齢患者では特異度が低下する³⁰⁾. d) T2

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



FIB-4 index は中央値 (1.255) で2群に分けた

図1 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。FIB-4 インデックスの中央値 (1.255) で 2 群に分け、高値群と低値群で比較検討した。(Kamada Y, *et al.*, *Nutrients* 2023 一部改変)

D 患者では、NFS が高くなる傾向があり、除外診断に使用するのが難しい⁴²⁾。e) NFS の計算式は複雑である³⁷⁾。

2) 血液バイオマーカー

(1) ELF スコア (enhanced liver fibrosis スコア)

ELF スコアは、血中ヒアルロン酸、タイプ III プロコラーゲン N ペプチド、組織メタロプロテアーゼ阻害因子 1 (TIMP-1) の値から算出されるスコアリングシステムである。本邦では 2024 年に保険収載された。欧米では、患者選択アルゴリズムにおいて FIB-4 の後に測定する線維症マーカーの 1 つとして ELF スコアが提案されている²⁷⁾⁴³⁾。FIB-4 の測定に続いて ELF スコアを実施したところ、FIB-4 および ELF スコアを使用しなかった場合と比較して、不必要な紹介が 85% 減少した⁴⁴⁾。MASLD 患者を対象とした本邦の報告では線維化ステージ F2 以上と F3 以上の曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 0.826 と 0.812 であり、ELF スコアの診断精度は FibroScan と同等であり、高い診断性能が報告されている⁴⁵⁾。

我々は 1,228 名の肝生検施行 MASLD 患者を対象にして ELF スコアを測定した⁴⁶⁾。国際的に推奨されている進行肝線維化症例のカットオフ値 9.8 を用いると、2 型糖尿病合併の有無にかかわらず ELF スコアは進行肝線維化症例を囲い込むことが日本人症例でもできることがわかった (図 2)。

(2) M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer)

Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) は本邦発祥の肝線維化バイオマーカーで、2015 年から健康保険適用となっている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。M2BPGi は肝線維化ステージの予測だけでなく、肝炎症の程度の評価や肝細胞がんの発症予測にも有用である。様々な慢性肝疾患患者の病勢進行評価における M2BPGi の有用性は、過去 10 年間に多数の患者で実証されてきた。最近では、海外からも多くの報告があり、M2BPGi は慢性肝疾患における肝線維化の進行を評価できる優れたバイオマーカーであることが実証されている。また、肝活動性評価の優れた指標でもある。

最近、定量的 M2BPGi (M2BPGi-Qt) アッセイが開発され、今後実臨床での検証が期待される⁴⁹⁾。これにより、より精度の高い検査結果に基づいて肝線維化の進行度を診断することが可能となり、慢性肝炎に起因する疾患の早期発見や経過観察、治療後のモニタリングに貢献することが期待される。リアルワールドデータに基づいて、M2BPGi-Qt 検査による慢性肝疾患のステージや活動性ごとの新たなカットオフ値が設定されれば、肝線維化症例の特定や慢性肝疾患の進行モニタリングに有用なツールとなることが期待される。

(3) T4C7S (IV 型コラーゲン 7S)

IV 型コラーゲン 7S (T4C7S) は、基底膜のラミナデ

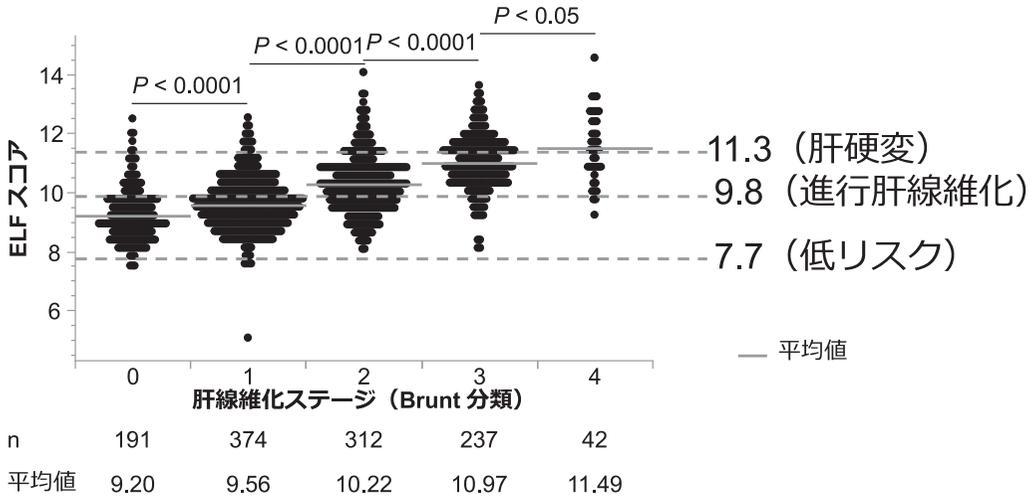


図2 ELFスコアと肝線維化ステージ (日本人 MASLD 患者)

1,228名の肝生検施行 MASLD 患者を対象にして ELF スコアを測定した。線維化ステージ進展に伴い、ELF スコア値は上昇している。7.7 肝線維化進展低リスク群、9.8 進行肝線維化群、11.3 肝硬変群のカットオフ値 (メーカー推奨値)。(Arai T, *et al.*, Clin Gastroenterol Hepatol 2024 一部改変)

ンサの主成分である。正常な肝臓の類洞中には基底膜は存在しないが、肝線維化で基底膜が形成される際に、漏出することにより血中 T4C7S 濃度が上昇する。T4C7S は、IV 型コラーゲン分子における N 末端の 7S 領域を指し、タンパク分解酵素の影響を受けにくいため血中で安定していることが知られている。T4C7S は 1989 年から肝線維化マーカーとして本邦で使用されている。T4C7S の測定法は従来、ラジオイムノアッセイ (RIA 法) であったが、2021 年から化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) に変更された。CLEIA 法は RIA 法と比較して肝線維化の程度を検出するための感度および特異性が向上している。T4C7S は MASLD の単一肝線維化バイオマーカーとして極めて有用性が高く、我々の肝生検施行 MASLD 患者 794 名での検討では ELF スコアと同等以上の肝線維化診断能があった⁵⁰⁾。

T4C7S は慢性肝疾患、なかでも MASLD の肝線維化マーカーとして優れた診断能を有している。しかしながら、アルコール関連肝疾患では線維化が軽度の段階から比較的高値を示すことに注意が必要である。

(4) HA (ヒアルロン酸)

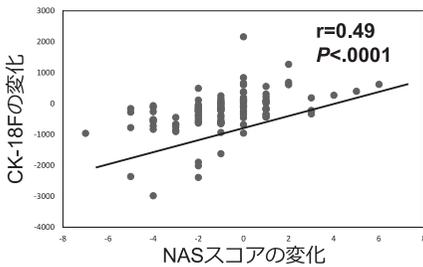
ヒアルロン酸 (HA) は D-グルクロン酸と N-アセチル-D-グルコサミンが重合して得られる酸性ムコ多糖で、主に線維芽細胞と滑膜細胞で産生される。肝線維化が進行するにつれて HA 受容体が減少するため、血清中の HA 濃度が上昇する。HA は古くから肝線維化の有用

なマーカーとして知られている。Loomba らは米国の MASLD 患者における肝線維化ステージ 0~2 と 3~4 の鑑別の血清 HA の有効性について AUC を 0.812 と報告した⁵¹⁾。Fujimori らは日本人 MASLD 患者における肝線維化ステージ 3 以上の診断における血清 HA の有効性について AUC を 0.82 と報告した⁵²⁾。また、糖尿病患者における肝硬変や肝細胞癌の発生を予測する上で、FIB-4 と血清 HA の組み合わせは FIB-4 単独よりも優れたマーカーであることが報告されている⁵³⁾。さらに、血清 HA レベルは MASLD の小児患者における肝線維化の予測に使用できる⁵⁴⁾。しかし、腎機能障害、関節疾患 (関節リウマチ、変形性関節症など)、強皮症、皮膚筋炎、血管炎、悪性癌 (悪性リンパ腫、乳癌など) の患者では血清 HA レベルが上昇することに注意する必要がある。

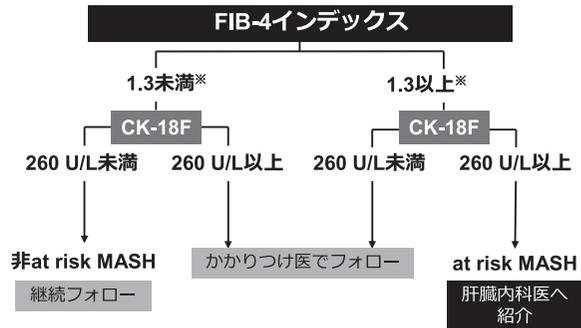
(5) CK-18F (cytokeratin-18 fragment)

CK-18 フラグメント (CK-18F/M30) はユニークなバイオマーカーであり、『肝臓の線維化ではなく、肝臓の炎症や細胞死などの“活動性”を評価できる』ことが特徴である。いわゆる at risk MASH (高危険群 MASH; 線維化ステージ 2 以上および NAS スコア ≥ 4)⁵⁵⁾ の囲い込みに有用なバイオマーカーである。肝硬変など線維化進展症例では活動性が低下しているため CK-18F が低下していることがある。まずは肝臓線維化評価を行い、次に活動性評価のために CK-18F を使用することを推奨

A CK-18Fの変化とNASスコアの変化の相関



B 2ステップアルゴリズムによるat risk MASHの予測による専門医紹介フロー



※ ; 65歳以上は2.0

図3 MASLD患者におけるCK-18Fの使い方

A CK-18Fの変化とNASスコアの変化の相関 (Kawanaka M, *et al.*, Gastro Hep Advances 2024 一部改変)

B 2ステップアルゴリズムによるat risk MASHの予測による専門医紹介フロー. ※ ; 65歳以上は2.0とする. (Tada T, *et al.*, Eur Gastroenterol Hepatol 2021, Kawanaka M, *et al.*, Gastro Hep Advances 2024 一部改変)

する。

代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) 検体中の活性カスパーゼは、肝細胞アポトーシスおよびMASHの進行と強く相関していることが報告されている⁵⁶⁾。肝細胞アポトーシスの一形態である ballooning hepatocyte は、MASHの顕著な病理学的特徴であり、NASの重要な構成要素である。肝臓の主要な中間径フィラメントタンパク質であるサイトケラチン18(CK-18)は、肝細胞アポトーシス中にカスパーゼによって切断される。切断されたCK-18(CK-18F)が血中に放出されることは、肝細胞アポトーシスのバイオマーカーとして報告されている⁵⁷⁾。Feldsteinらは、循環血中のCK-18FレベルがMASLDからMASHの鑑別因子であることを初めて実証した⁵⁸⁾。それ以来、このマーカーが単純性脂肪肝とMASHを区別する上で有用であることが、いくつかの臨床研究で実証されている^{59)~61)}。本邦では2024年に保険取載された。

我々は肝生検にて肝臓の組織学的診断を行ったMASLD症例を対象にしてFIB-4とCK-18Fを用いたat risk MASH症例絞り込みについて検討した⁶²⁾(図3)。CK-18Fの変化はMASLD患者の肝臓の活動性指標であるNASスコアの変化とよく相関していた。at risk MASHの絞り込みのためにはまずFIB-4でスクリーニングし、FIB-4が1.3以上(65歳以上は2.0以上)かつCK-18Fが260以上の症例はぜひ肝臓専門医へ紹介していただ

きたい(図3B)。肝臓の線維化評価は他のマーカーや画像検査を利用されたい。

3) 画像検査

近年、肝生検に代わろうとしている様々な肝硬度測定法(LSM)が利用可能となっている。振動制御トランジェントエラストグラフィ(VCTE、またはFibroScan)、p-SWE、2D-SWE、MREが日本では利用可能である。肝線維化ステージングに利用可能な4つのエラストグラフィ法のそれぞれの特徴、利点、限界をまとめた(表3)。さらに、各メーカーは脂肪肝の定量評価法として減衰係数の測定法アプリケーションを開発しており、2022年から保険償還された。減衰係数の測定法としては、CAP(Echosens)、iATT(富士フィルム)、ATI(Canon Medical Systems)、UGAP(GE Healthcare)などがある。ベンダーによっては後方散乱係数を加えて測定しているところもある。

(1) VCTE(vibration-controlled transient elastography)

VCTE/FibroScanは、2003年に欧州で発売されて以来、世界中で広く検証されている非侵襲的非侵襲検査である。日本では、2011年に保険償還された。MASLDについては、VCTEによるLSMによる肝線維化評価の有用性が、2008年に日本で初めてYonedaらによって検証された⁶³⁾。最近のメタアナリシスでもLSM測定によりMASLD患者の生命予後が層別化できることが示

表3 肝線維化ステージングに利用可能な4つのエラストグラフィ法のそれぞれの長所と短所
MASLD 病態評価のために用いられている画像診断法についてその長所と短所をまとめた. (Kamada Y, *et al.*: JANNIT Forum, J Gastroenterol 2023 一部改変)

		長所 (Strength (S))	短所 (Weakness (W))
エラストグラフィ	VCTE (vibration controlled transient elastography)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肝線維症の評価に優れた診断性能を持つ 2. 世界中で広く検証されている方法 3. 習得が簡単 4. CAP (制御減衰) を使用した脂肪変性の定量的評価ができる 5. FAST スコアを使用した at risk MASH の評価ができる 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腹水, 肋間腔狭窄, 重度の肥満の患者には制限あり 2. 肝硬度以外に影響する要因には, 非絶食状態, アミノトランスフェラーゼ上昇, うっ血性心不全, 肝外胆汁うっ滞などがある
	p-/2D-SWE (point/2-dimensional shear wave elastography)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本で肝硬変または肝硬変疑い患者の検査に承認済み 2. 超音波画像診断と同時に p-SWE と 2D-SWE の両方を活用できる 	<ol style="list-style-type: none"> 1. メーカーやモデルによる違いがある 2. 肝硬度以外に影響する要因には, 非絶食状態, アミノトランスフェラーゼの上昇, うっ血性心不全, 肝外胆汁うっ滞などがある 3. 肝臓の一部の評価である
	MRE (MR elastography)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肝硬度の評価に最も正確である 2. 肝臓全体の良好な視認性がある 3. 脂肪量測定 (PDFF), 補正 T1, 鉄定量 (R2*) と組み合わせが可能 4. 腹水や肥満の患者にも適用可能 	<p>(超音波エラストグラフィと比べて)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ROI 配置の観察者間変動がある 2. 利用しにくい点 (施行可能な施設に限られる) 3. コストと時間がかかる 4. 鉄過剰によるアーティファクトがある

略: MRE, magnetic resonance elastography; PDFF, proton density fat fraction; VCTE, vibration-controlled transient elastography; p-SWE, point shear wave elastography; 2D-SWE, 2-dimensional SWE; CAP, controlled attenuation parameter; FAST, FibroScan-AST.

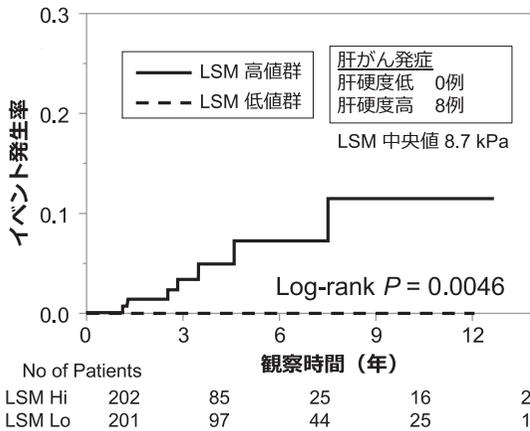
されている⁶⁴). 我々は 403 名の MASLD 患者で平均 2.7 年間観察したコホートで LSM による予後予測能の検討を行った⁴¹(図 4). 肝がんは LSM 高値群でのみ発症し, 低値群では全く発症しなかった. LSM が MASLD 患者の予後予測に有用であることがわかった. EASL-EASD-EASO ガイドラインでは, MASLD における VCTE の閾値を確立した. 進行した線維化を除外するための LSM のカットオフ値は 8 kPa に設定され, 進行した線維化を診断するためのカットオフ値は 12 kPa に設定された³⁶).

定量的な脂肪肝評価方法として, 超音波減衰を測定するために CAP が開発され, 2022 年に本邦でも保険収載された⁶⁵). 腹水や肋間が狭い患者では VCTE の使用は制限される⁶⁶). 肥満患者の場合, プローブを変更して実施できるが, 重度の肥満患者では困難である⁶⁷). VCTE

による LSM, CAP, AST を組み合わせた FibroScan-AST (FAST) スコアは, at risk MASH 患者を特定する診断精度を高める⁶⁸). 同様の試みは他にもあり, 年齢・性別・AST・ALT・血小板数・T2D の有無に LSM を組み合わせて算出される Agile3+スコアがステージ 3 以上の MASLD 症例診断に有用であると報告されている⁶⁹). 我々は Agile3+スコアが MASLD 患者の肝疾患関連イベント発症予測に有用であることを最近示した⁷⁰).

(2) p-/2D-SWE (point/2-dimensional shear wave elastography)

超音波 SWE は, 音響放射力インパルスまたは機械的インパルスを使用して肝臓組織を刺激し, 肝臓全体に伝播するせん断波を発生させる. せん断波速度は線維化の重症度とともに増加する. 1 点を設定して関心領域 (ROI) を測定する p-SWE⁷¹) と, カラーマッピングによ



Reprinted from *Ultrasound Med Biol.* 2023 Jul;49(7):1658-1664, Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, et al. Prediction of Liver-Related Events With a Combination of Liver Stiffness Measurements and Controlled Attenuation Parameters in Japanese Patients With Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease., Copyright (2023) World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology. with permission from Elsevier.

図4 MASLD患者における肝硬度測定による肝がん発症予測

403名の肝生検施行MASLD患者を対象にしてFibroScanで肝硬度を測定した。肝硬度を中央値(8.7 kPa) 2群に分け、高値群と低値群で比較検討した。(Hayashi H, et al., *Ultrasound Med Biol* 2023 一部改変)

てせん断波速度を測定する2D-SWE⁷²⁾がある。日本では、p-SWEと2D-SWEが肝硬変または肝硬変疑い患者の検査として2016年に保険償還された。p-SWE、2D-SWEはともに超音波画像診断と同時に実施できるため、施設で導入しやすいという利点がある。VCTEと同様に、p-SWEと2D-SWEはMASLDにおける肝線維化の評価に有用であると報告されている⁷³⁾。また、2D-SWEとMREはMASLD⁷³⁾やアルコール性肝疾患⁷⁴⁾における肝線維化の診断において優れた精度を示している。さらに、2D-SWEはFIB-4と併用され、MASLD患者、健康診断受診者の肝線維化の評価に使用されている^{75/76)}。慢性肝疾患の測定値はメーカーや機種によって異なるため注意が必要である²⁷⁾。VCTEは世界的に標準化が進んでいるが今後、p-/2D-SWE、脂肪定量法の標準化が望まれる^{77/78)}。2021年のメタアナリシスでは、p-SWEの線維化ステージF2以上を検出する診断性能(9つの研究、805件の症例)は、カットオフ範囲1.18~1.81 m/sでAUC 0.86(感度69%、特異度86%)であったと報告された⁷⁹⁾。肝硬変(F4)では、AUCは0.90(感度76%、特異度88%)、カットオフ範囲は1.36~2.54 m/sであつ

た⁷⁹⁾。2D-SWEのF2以上の診断性能(4つの研究、488件)は、カットオフ範囲が8.3~11.6 kPaで、AUCが0.75(感度71%、特異度67%)であったと報告されている⁷⁹⁾。肝硬変(F4)では、AUCは0.88(感度78%、特異度84%)で、カットオフ範囲は14.4~15.7 kPaであった⁷⁹⁾。肝硬度以外の交絡因子としては、非絶食状態、アミノトランスフェラーゼの上昇、うっ血性心不全、肝外胆汁うっ滞などがある。

(3) MRE (magnetic resonance elastography), PDFF (proton density fat fraction)

MREは、肝臓の硬度を定量的に画像化するMRIベースの技術である⁸⁰⁾。MREは、人種の異なるコホート⁸¹⁾において、腹水または肥満の患者⁸²⁾でも、肝線維化を評価するための最も正確な画像ツールであることが示されている⁸³⁾。この多様なエビデンスのため、FDAは2009年にMREを承認し、日本では2022年からMREが新たに保険償還された。MREは肝臓全体の硬さを可視化できるため、サンプリング誤差が低減⁸⁴⁾、プロトン密度脂肪分率(PDFF)やR2^{*85)}などの他の定量マップと簡単に組み合わせることができる。しかし、MREには、超音波法と比較してアクセスが困難で、コストが高く、時間がかかるという弱点もある。ROI配置における観察者間のバイアスは、MRE定量化における最も重要な問題の1つである可能性があるが、人工知能(AI)を使用した自動ROI描画ツール⁸⁶⁾が近い将来に期待されている。また最近MREとASTを組み合わせたMASTスコア、MREとFIB-4インデックスを組み合わせたMEFIBスコアを用いることによりMRE単独に比べよりat risk MASH診断率が向上し、予後予測にも有用であるという報告がある^{87)~90)}。

PDFFは、肝臓の脂肪蓄積を定量的に測定するためのMRIベースの測定法であり、これは組織学的に診断された脂肪変性グレードと相関する⁹¹⁾。MRIを利用して、水と脂肪の信号の相対量を正確に定量化し、トリグリセリドからの陽子の密度と可動性トリグリセリドと水の両方からの陽子の合計密度の比を計算する⁹²⁾。MREとPDFFを組み合わせるとMASHの診断が改善されることが示されており⁹³⁾、これらのMRIベースの画像診断法の精度は臨床試験の有効性の評価に貢献できる⁹⁴⁾。

4) MASLD診療におけるAI (artificial intelligence)

(1) 背景

AIはMASLDの多くの分野でも導入されていくことが予想されている⁹⁵⁾。ヘルスケアにおけるAIの起源は

1954 年に開発され⁹⁶⁾, それ以来, いくつかのブームとギャップがあった⁹⁷⁾. AI にはビッグデータとより高速なコンピュータが必要であるが, 過去の弱点と限界は AI モデルを取り巻く環境の進歩によって解決された⁹⁸⁾. 現在, MASLD 関連の診断における AI の必要性はさらに拡大している.

(2) MASLD 領域における AI の長所

AI の全体的な長所としては, a) 簡単に入手できる情報を使用して多数の分析を実行できること, b) コスト, 時間, および人的資源の必要性が削減されること, c) 高い精度, が挙げられる.

AI は, 健康な患者と MASLD と診断された患者を比較したり, 合併症のある MASLD 患者と合併症のない患者を比較したりするなど, 分析の可能性を広げることができる⁹⁹⁾. AI は, MASLD 症例を特定し, 肝がんや心血管疾患などの合併症を含む MASH の重症度を評価する可能性を秘めている.

「AI 診断」には, 電子健康記録 (EHR), 臨床検査データ, 画像検査など, さまざまな情報を使用できる. これらのデータの評価は主に研究者に依存している. AI を使用すると, 大きな作業負荷をかけずに再現性の高い診断が可能になり, 評価者内および評価者間の変動が低くなる. EHR には, MASLD の診断に必要な情報が豊富に含まれており, Fialoke らは, EHR から臨床的に意味のある値を抽出する AI モデルを開発した¹⁰⁰⁾. AI と EHR データの組み合わせは, MASH の診断だけでなく, MASH 治療に使用される薬剤の評価にも使用されている. 一般に MASH の放射線診断には, 異質な画像の再構成, セグメンテーション, 定量化が必要である. さらに, 形状, テクスチャ, 体積, 拡散などのパラメータを処理する必要がある. AI は大量のデジタルデータを自動的に処理し, 診断の精度を高める. 従来の超音波検査は, 観察者に依存する検査の典型的な例であるが, AI は超音波画像¹⁰¹⁾と SWE 画像¹⁰²⁾を自動的に分類して, 手作業の作業負荷を軽減できる.

初期の「AI 診断」は必ずしも正確ではなかったが, 現在の AI モデルは驚くべき結果をもたらしている. Zamanian らは, AI を搭載した超音波検査で MASLD を診断した場合の AUC が 0.9999 であると報告した¹⁰³⁾. Okanoue らは, 身体検査と一般的な検査データを使用して AI モデルを開発した¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾. AI を適用して MASLD と非 MASLD を区別した場合の AUC は 0.995 であった. さらに, 線維化のある NASH と線維化のない MASH を区別した場合の AUC は 0.960 であった.

(3) MASLD 領域における AI の弱点

AI には, a) ブラックボックスであること, b) 個人情報情報が漏洩する可能性があること, c) 優れた教師が必要であることなど, いくつかの弱点がある. 第一に, AI アルゴリズムの意思決定プロセスを知ることは困難であり, これは AI の永遠の弱点である. 第二に, 医療システムにおける個人情報は機密性が高く秘密であるため, プライバシーを保護することが重要である. AI と患者のデジタルデータは切り離せないものであるが, FDA は, EHR を AI 分析に使用する場合, 連邦基準が維持されるようにしている¹⁰⁶⁾. 規制への準拠は, 規制承認の最大の障壁となる可能性がある. さらに, プライバシーは部外者から保護する必要がある. 日本のいくつかの病院がハッカーの攻撃を受け, データが漏洩する可能性があった. これらのファイルをより適切に保護するために, 2014 年に米国国立標準技術研究所からサイバーセキュリティフレームワークが発行された. さらに, 日本でサイバーセキュリティを実行するために, サイバーリスタインテリジェンスクロスセクターフォーラムが設立された. これらのシステムは現在, 相互に連携し, データプライバシーの弱点を軽減するためにグローバルに機能している. AI 分析の情報が制限されると, プライバシーの問題が軽減される. 第三に, AI には良質のテストデータが必要である. ほとんどのテストデータは肝生検に基づいているが, 組織学的スコアリングシステムは半定量的であり, 観察者間および観察者内のばらつきが顕著である. したがって, この場合, 経験豊富な教師が必ずしも優れた教師であるとは限らない. デジタル病理学や画像検査などの他の臨床パラメータを使用して, 優れた教師を育成する必要があるだろう.

それぞれの NIT の機会と脅威 (Opportunities & Threats)

次に, PEST (政治, 経済, 社会, 技術) の観点から NIT における機会と脅威を分析した (表 4)¹⁰⁷⁾. 表 4 では, すべての NIT の機会と脅威について議論している.

1) NIT の機会 (Opportunities of NITs)

日本の厚生労働省は, 特定健康診査の受診率向上と地域の診療所や病院間の連携促進に取り組んでいる. また, 国民皆保険制度の維持のため, 医療費総額の削減にも取り組んでいる. そのため, 日本における MASLD 患者向けの NIT の開発拡大は慎重に検討する必要がある

表4 NITがMASLDにもたらす機会と脅威についてPEST（政治、経済、社会、技術）の観点からの考察
現在MASLDのNITがかかえる機会と脅威について政治、経済、社会、技術の観点からまとめた。（Kamada Y, et al.：JANIT Forum, J Gastroenterol 2023 一部改変）

PEST	機会（Opportunities (O)）	脅威（Threats (T)）
政治	<ol style="list-style-type: none"> 1. 厚生労働省は、特定健康診査の受診率向上と地域連携の推進に努めている 2. 肝線維症が進行した患者を正確に把握するために、かかりつけ医が簡単に使用できるNITが必要である 	<ol style="list-style-type: none"> 1. NITは証拠不足のため、肝生検の完全な代替を構築するには不十分であると当局によって判断される可能性がある 2. 国民健康保険に加入している健康診断受診者には血小板数は利用できないため、NITの一部のスコアは計算されない
経済	<ol style="list-style-type: none"> 1. 厚生労働省は国民皆保険制度の維持のため、医療費総額の削減に取り組んでいる 2. MASLDの正確な予後判定のために、血液サンプルを用いた安価なNITの開発が期待されている 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 将来、安価で使いやすいNITが開発されれば、現在のNITは使用されなくなる可能性がある 2. エラストグラフィを備えた施設は、特に地方では限られている 3. MASLDの疑いがある患者をスクリーニングするために高価なNITを頻繁に使用することで、医療費全体が急騰する
社会	<ol style="list-style-type: none"> 1. 健康アプリの新規加入者数は増加中 2. MASLDの治療薬が不足しているなどの理由で、医師はNITを使用する意欲が低い 3. 非専門医やプライマリケア医には、シンプルで精度の高いNITが求められている 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 肝臓専門医と糖尿病専門医、心臓専門医、プライマリケアの臨床医との連携が不十分のため、NITを活用できない 2. MASLDの治療薬が不足しているなどの理由で、医師はNITを使用する意欲が低い 3. 他の機関で測定されたNITの場合、医師は当日の診断にそれを利用できない 4. 地域や国によって異なるNITが設定されている場合、地域間で合意を形成することが困難
技術	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5Gにより、高度な画像技術とオンライン医療の利用がより身近になる 2. 医師と患者は、MASLDの状態を簡単に視覚化し、簡単に理解できるNITを必要としている 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 将来、より高い診断性能を持つ新しいNITや、ウェアラブルデバイスなどの採血を必要としないNITが開発されれば、現在のNITは使用されなくなる可能性がある

るだろう。さらに、健康アプリの新規加入者数も増加しており、特に若年層から中年層の間でMASLDの認知度が高まる可能性がある。さらに、非専門医やかかりつけ医の間でMASLDの認知度を高めるには、MASLDの早期診断画像が必要である。さらに、5Gネットワークの普及により、MASLDの高度な画像技術とオンライン医療がより利用しやすくなる可能性がある。NITのこれらの機会に基づいて、以下のアクションが必要になる。日本のNAFLD/NASHガイドライン⁶⁷⁾に記載されている一次スクリーニングのFIB-4およびNFS指標を算出するためには、専門医以外でも血小板数やアルブミンを測定して算出できるようにすること、病院や施設で指標を自動的に算出できるようにすることが必要である。また、MASLDの状態を正しく把握するために、労働安全衛生法に基づく診断項目に血小板数やアルブミンなどの測定値を含めるよう厚生労働省に要請する必要がある。さらに、現在の健康診断項目の測定値に基づいて算出される新しい指標についても検

討する必要がある。

スクリーニングにより肝線維化と診断された患者が専門医に紹介された後、明確な診断情報を提供するためには、簡便な画像診断技術が必要である。特に、MASLDに適応となる新規薬剤が承認された後は、非専門医やかかりつけ医でも診断できるような、さらなる簡便な画像診断技術が期待される。また、肝疾患そのものだけでなく、肝線維化の進行についても啓発することが臨床上重要であり、視覚的に分かりやすい情報を提供する画像診断技術や、非侵襲的な指標から肝線維化の進行を確認できる健康アプリの啓発も有効であると考えられる。

2) NITの脅威（Threats of NITs）

現在、肝生検はMASLDの診断におけるゴールドスタンダードであり、MASH患者を対象とした多くの臨床試験では、主要なアウトカム評価は肝生検に基づいて行われてきた。最近の臨床試験では、肝生検の代わりにMREが使用され、試験対象集団の定義、早期治療

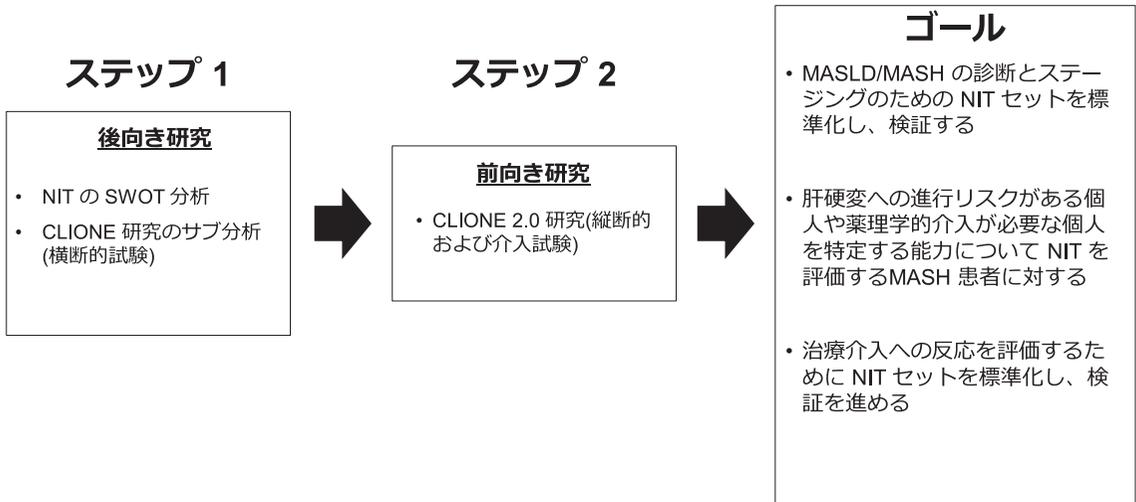


図 5 JANIT フォーラムプロジェクト計画
(Kamada Y, *et al.*: JANIT Forum, J Gastroenterol 2023 一部改変)

反応の評価, アウトカムの評価に NIT の使用が検討されている¹⁰⁸⁾. 2024 年に FDA が認可した最初の MASLD 治療薬である resmetrom の使用ガイドンスでも NIT による治療評価が推奨されている¹⁰⁹⁾. しかし, 一部の NIT は高価であり, 頻繁に使用すると医療費全体が増加する. これらの問題により, 患者の MASLD 進行の評価に NIT を使用することは困難である.

MASLD による死亡や予後不良のリスクを減らし, 将来的に患者の負担を軽減するためには, 診断性が高く, 安価で使いやすく, 世界的な活動と互換性のある NIT を確立することが急務である. この目標を達成するには, 各 NIT の長所と短所を理解し, 互いに補完する NIT の組み合わせを開発し, エビデンスを蓄積する必要がある. さらに, 患者が MASH について高い認識を持ち, 医師が NIT を使用して MASH のリスクが高い患者を特定することの重要性を理解するために, 継続的な教育キャンペーンが必要である.

NIT についての将来展望 (図 5)

最近, 私たちの研究グループ (JSG-NAFLD) は, アジアの MASLD 患者の大規模コホートを対象とした CLIONE 研究のデータを発表した¹¹⁰⁾. 私たちは, 今後 3 年間の秘密保持契約の下, JANIT フォーラムの企業と協力し, CLIONE 研究のサブ解析を行って NIT を確立する予定である. 現在, 縦断的試験と介入試験のための CLIONE 2.0 研究を計画している. JANIT フォー

ラムは, 確立された NIT を検証するだけでなく, 統計専門家の指導の下で, 新しい NIT やそれらの組み合わせも探索していく. 革新的な NIT は, 臨床試験に適切な患者を選択するのを容易にし, at risk MASH 患者の特定と臨床現場でのケアへのアクセスを改善していくであろう. JANIT フォーラムは, MASH/MASLD に関する一般の知識を広めるために, 患者団体や一般の人々への NIT の啓蒙を今後も継続していく.

結 論

JANIT フォーラムは, この SWOT 分析に基づいて, MASLD 患者の高リスク群 (NAS が高く線維化が進行している患者) を肝がんサーベイランス/治療介入の対象として選択し, 治療介入の有効性を判断するための効果的な NIT を開発することを目指している. 開発された NIT は, 肝生検に頼ることなく MASLD の重症度と治療の有効性を判断できるため, 増加する MASLD 患者にとって有益である.

謝辞: 本論文作成にあたり, 以下の JANIT フォーラムメンバーの各先生方にご協力いただきました. 心より深謝申し上げます (所属は当時のもの).

中村崇裕 (日本バーリンガーインゲルハイム), 磯部聡子 (株式会社インテグラル), 細野久美子 (ノバルティスファーマ), 須天由貴子 (株式会社特殊免疫研究所), 大高木結媛 (富士レリオ), 名内在人 (GE ヘルスケア・ジャパン), 安田

直人 (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス), 満田 創 (株式会社インテグラル), 三浦光一 (自治医科大学), 山本拓真 (興和株式会社), 細野建則 (日本ベーリンガーインゲルハイム), 吉田明弘 (興和株式会社), 川西一平 (EAファーマ株式会社), 福島英晃 (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス), 木下雅夫 (H.U. フロンティア), 梅田篤 (EAファーマ株式会社), 木下祐一 (ノバルティスファーマ), 深水香奈 (富士テレビオ), 宮脇俊雄 (株式会社特殊免疫研究所), 吉田雄一 (市立吹田市民病院), 兵庫秀幸 (兵庫内科・肝臓糖尿病クリニック), 森下朝洋 (香川大学), 林 秀樹 (岐阜市民病院), 飛田博史 (鳥根大学), 富田謙吾 (防衛医科大学), 池上 正 (東京医科大学), 米田正人 (横浜市立大学), Dae Won Jun (漢陽大学 (韓国)), 岡上 武 (済生会吹田病院), 伊藤賢一 (シスメックス株式会社)

敬称略

文 献

- Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123—133 doi: 10.1002/hep.29466
- Thomaidis-Brears HB, Alkhoury N, Allende D, et al. Incidence of Complications from Percutaneous Biopsy in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (7): 3366—3394 doi: 10.1007/s10620-021-07089-w
- Zhou JH, Cai JJ, She ZG, et al. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (11): 1307—1326 doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307
- Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, et al. Prediction of Liver-Related Events With a Combination of Liver Stiffness Measurements and Controlled Attenuation Parameters in Japanese Patients With Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol* 2023; 49 (7): 1658—1664 doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.03.023
- Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156 (5): 1264—1281.e4 doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036
- Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol* 2021; 56 (11): 951—963 doi: 10.1007/s00535-021-01796-x
- Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res* 2021; 51 (10): 1013—1025 doi: 10.1111/hepr.13688
- de-Madaria E, Mira JJ, Carrillo I, et al. The present and future of gastroenterology and hepatology: an international SWOT analysis (the GASTROSWOT project). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (5): 485—494 doi: 10.1016/s2468-1253(21)00442-8
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1317—1325 doi: 10.1002/hep.21178
- Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10): 1104—1112 doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66 (5): 1486—1501 doi: 10.1002/hep.29302
- Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, et al. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49 (10): 1133—1138 doi: 10.1016/j.dld.2017.05.002
- Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, et al. Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease Advanced Fibrosis in the Veterans Health Administration. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (9): 2259—2266 doi: 10.1007/s10620-018-5123-3
- de Carli MA, de Carli LA, Correa MB, et al. Performance of noninvasive scores for the diagnosis of advanced liver fibrosis in morbidly obese with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32 (3): 420—425 doi: 10.1097/meg.0000000001519

- 15) Younes R, Caviglia GP, Govaere O, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2021; 75 (4): 786—794 doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.008
- 16) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2 doi: 10.1186/1471-230x-12-2
- 17) Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155 (6): 1828—1837.e2 doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.024
- 18) Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2017; S0168-8278(17)32294—32298 doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.012
- 19) Ioannou GN, Green P, Kerr KF, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol* 2019; 71 (3): 523—533 doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.008
- 20) Loosen SH, Kostev K, Keitel V, et al. An elevated FIB-4 score predicts liver cancer development: A longitudinal analysis from 29,999 patients with NAFLD. *J Hepatol* 2022; 76 (1): 247—248 doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.030
- 21) Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (10): 2324—2331.e4 doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.026
- 22) Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, et al. Impact of the Fibrosis-4 Index on Risk Stratification of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from a Japanese Multi-center Registry. *J Clin Med* 2020; 9 (2): 584 doi: 10.3390/jcm9020584
- 23) Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, et al. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extrahepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0202393 doi: 10.1371/journal.pone.0202393
- 24) Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (6): 1148—1156.e4 doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.030
- 25) Önerhag K, Hartman H, Nilsson PM, et al. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scand J Gastroenterol* 2019; 54 (3): 328—334 doi: 10.1080/00365521.2019.1583366
- 26) Kamada Y, Munekage K, Nakahara T, et al. The FIB-4 Index Predicts the Development of Liver-Related Events, Extrahepatic Cancers, and Coronary Vascular Disease in Patients with NAFLD. *Nutrients* 2022; 15 (1): 66 doi: 10.3390/nu15010066
- 27) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75 (3): 659—689 doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
- 28) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328—357 doi: 10.1002/hep.29367
- 29) 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48 (Supplement 1): S59—S85 doi: 10.2337/dc25-S004
- 30) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (5): 740—751 doi: 10.1038/ajg.2016.453
- 31) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. The novel cut-off points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 2018; 53 (11): 1216—1224 doi: 10.1007/s00535-018-1474-y
- 32) Joo SK, Kim W, Kim D, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38 (2): 331—341 doi: 10.1111/liv.13549
- 33) Ishiba H, Sumida Y, Seko Y, et al. Type IV Collagen 7S Is the Most Accurate Test For Identifying Advanced Fibrosis in NAFLD With Type 2 Diabetes. *Hepatol Commun* 2020; 5 (4): 559—572 doi: 10.1002/

- hep4.1637
- 34) Boursier J, Canivet CM, Costentin C, et al. Impact of type 2 diabetes on the accuracy of non-invasive tests of liver fibrosis with resulting clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (5): 1243—1251 doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.059
 - 35) Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020; 69 (7): 1343—1352 doi: 10.1136/gutjnl-2018-317593
 - 36) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81 (3): 492—542 doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
 - 37) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846—854 doi: 10.1002/hep.21496
 - 38) Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145 (4): 782—789.e4 doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.057
 - 39) Ooi GJ, Burton PR, Doyle L, et al. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese. *Obes Surg* 2017; 27 (1): 115—125 doi: 10.1007/s11695-016-2246-5
 - 40) Qadri S, Ahlholm N, Lønsmann I, et al. Obesity Modifies the Performance of Fibrosis Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107 (5): e2008—e2020 doi: 10.1210/clinem/dgab933
 - 41) Mikolasevic I, Domislovic V, Krznaric-Zrnic I, et al. The Accuracy of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Steatosis, Fibrosis, and Inflammation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to a Liver Biopsy. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58 (2): 252 doi: 10.3390/medicina58020252
 - 42) Boursier J, Tsochatzis EA. Case-finding strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2020; 3 (2): 100219 doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100219
 - 43) Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2024; 79 (5): 1212—1219 doi: 10.1097/hep.0000000000000670
 - 44) Srivastava A, Jong S, Gola A, et al. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2019; 19 (1): 122 doi: 10.1186/s12876-019-1039-4
 - 45) Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2020; 50 (6): 682—692 doi: 10.1111/hepr.13495
 - 46) Arai T, Takahashi H, Seko Y, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Its Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22 (4): 789—797 doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.022
 - 47) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, et al. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013; 3: 1065 doi: 10.1038/srep01065
 - 48) Kamada Y, Sumida Y, Takahashi H, et al. Utility of Mac-2 binding protein glycosylation isomer as an excellent biomarker for the prediction of liver fibrosis, activity, and hepatocellular carcinoma onset: an expert review. *J Gastroenterol* 2025; 60 (1): 10—23 doi: 10.1007/s00535-024-02179-8
 - 49) Uojima H, Nakabayashi K, Yamasaki K, et al. New chemiluminescent enzyme immunoassay for quantitative measurement of Mac-2 binding protein glycosylation isomer in chronic liver disease. *J Gastroenterol* 2023; 58 (12): 1252—1260 doi: 10.1007/s00535-023-02043-1
 - 50) Ishiba H, Fujii H, Kamada Y, et al. Accuracy of type IV collagen 7S versus Enhanced Liver Fibrosis score for diagnosing fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatol Commun* 2024; 9 (1): e0563 doi: 10.1097/hc.9.0000000000000563
 - 51) Loomba R, Jain A, Diehl AM, et al. Validation of Serum Test for Advanced Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroen-*

- terol *Hepatol* 2019; 17 (9): 1867—1876.e3 doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.004
- 52) Fujimori N, Umemura T, Kimura T, et al. Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (11): 1239—1249 doi: 10.3748/wjg.v24.i11.1239
- 53) Grecian SM, McLachlan S, Fallowfield JA, et al. Addition of hyaluronic acid to the FIB-4 liver fibrosis score improves prediction of incident cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Obes Sci Pract* 2021; 7 (5): 497—508 doi: 10.1002/osp.4484
- 54) Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochimica Polonica* 2011; 58 (4): 563—566
- 55) Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (11): 970—985 doi: 10.1016/s2468-1253(20)30252-1
- 56) Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 437—443 doi: 10.1016/s0016-5085(03)00907-7
- 57) Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44 (1): 27—33 doi: 10.1002/hep.21223
- 58) Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50 (4): 1072—1078 doi: 10.1002/hep.23050
- 59) Chen J, Zhu Y, Zheng Q, et al. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2014; 44 (8): 854—862 doi: 10.1111/hepr.12197
- 60) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43 (8): 617—649 doi: 10.3109/07853890.2010.518623
- 61) Tada T, Saibara T, Ono M, et al. Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33 (11): 1451—1458 doi: 10.1097/meg.0000000000002176
- 62) Kawanaka M, Kamada Y, Takahashi H, et al. Serum Cytokeratin 18 Fragment is an Indicator for Treating Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease. *Gastro Hep Advances* 2024; 3 (8): 1120—1128
- 63) Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40 (5): 371—378 doi: 10.1016/j.dld.2007.10.019
- 64) Mózes FE, Lee JA, Vali Y, et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8 (8): 704—713 doi: 10.1016/s2468-1253(23)00141-3
- 65) Gu Q, Cen L, Lai J, et al. A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest* 2021; 51 (2): e13446 doi: 10.1111/eci.13446
- 66) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29 (12): 1705—1713 doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
- 67) Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan (®) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2020; 55 (4): 428—440 doi: 10.1007/s00535-019-01635-0
- 68) Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective

- derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (4): 362—373 doi: 10.1016/s2468-1253(19)30383-8
- 69) Pennisi G, Enea M, Pandolfo A, et al. AGILE 3+ Score for the Diagnosis of Advanced Fibrosis and for Predicting Liver-related Events in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (5): 1293—1302. e5 doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.013
- 70) Miura K, Hayashi H, Kamada Y, et al. Agile 3+ and Agile 4, noninvasive tests for liver fibrosis, are excellent formulae to predict liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2023; 53 (10): 978—988 doi: 10.1111/hepr.13938
- 71) Lin Y, Li H, Jin C, et al. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (1): e0227358 doi: 10.1371/journal.pone.0227358
- 72) Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67 (1): 260—272 doi: 10.1002/hep.29179
- 73) Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (4): 908—917. e11 doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.016
- 74) Kiani A, Brun V, Lainé F, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (20): 4926—4935 doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4926
- 75) Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int* 2020; 40 (12): 3018—3030 doi: 10.1111/liv.14675
- 76) Yamamura S, Kawaguchi T, Nakano D, et al. Profiles of advanced hepatic fibrosis evaluated by FIB-4 index and shear wave elastography in health checkup examinees. *Hepatol Res* 2020; 50 (2): 199—213 doi: 10.1111/hepr.13436
- 77) Kumada T, Toyoda H, Ogawa S, et al. Diagnostic performance of shear wave measurement in the detection of hepatic fibrosis: A multicenter prospective study. *Hepatol Res* 2024; 54 (9): 851—858 doi: 10.1111/hepr.14026
- 78) Hirooka M, Ogawa S, Koizumi Y, et al. iATT liver fat quantification for steatosis grading by referring to MRI proton density fat fraction: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2024; 59 (6): 504—514 doi: 10.1007/s00535-024-02096-w
- 79) Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021; 75 (4): 770—785 doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044
- 80) Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995; 269 (5232): 1854—1857 doi: 10.1126/science.7569924
- 81) Jung J, Loomba RR, Imajo K, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut* 2021; 70 (10): 1946—1953 doi: 10.1136/gutjnl-2020-322976
- 82) Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37 (3): 544—555 doi: 10.1002/jmri.23731
- 83) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016; 150 (3): 626—637. e7 doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048
- 84) Kawamura N, Imajo K, Kalutkiewicz KJ, et al. Influence of liver stiffness heterogeneity on staging fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2022; 76 (1): 186—195 doi: 10.1002/hep.32302
- 85) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. MRI-Based Quantitative R2 (*) Mapping at 3 Tesla Reflects Hepatic Iron Overload and Pathogenesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. *J Magn Reson Imaging* 2022; 55 (1): 111—125 doi: 10.1002/jmri.27810
- 86) Hoodeshenas S, Welle CL, Navin PJ, et al. Magnetic Resonance Elastography in Primary Sclerosing Cholangitis: Interobserver Agreement for Liver Stiffness Measurement with Manual and Automated Methods. *Acad Radiol* 2019; 26 (12): 1625—

- 1632 doi: 10.1016/j.acra.2019.02.004
- 87) Nouredin M, Truong E, Gornbein JA, et al. MRI-based (MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis. *J Hepatol* 2022; 76 (4): 781—787 doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.012
- 88) Kim BK, Tamaki N, Imajo K, et al. Head-to-head comparison between MEFIB, MAST, and FAST for detecting stage 2 fibrosis or higher among patients with NAFLD. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1482—1490 doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.020
- 89) Truong E, Gornbein JA, Yang JD, et al. MRI-AST (MAST) Score Accurately Predicts Major Adverse Liver Outcome, Hepatocellular Carcinoma, Liver Transplant, and Liver-Related Death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (10): 2570—2577.e1 doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.003
- 90) Ajmera V, Kim BK, Yang K, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology* 2022; 163 (4): 1079—1089.e5 doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.073
- 91) Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (1): 22—29 doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x
- 92) Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, et al. Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2* estimation. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26 (4): 1153—1161 doi: 10.1002/jmri.21090
- 93) Alsaqal S, Hockings P, Ahlström H, et al. The Combination of MR Elastography and Proton Density Fat Fraction Improves Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Magn Reson Imaging* 2022; 56 (2): 368—379 doi: 10.1002/jmri.28040
- 94) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54 (10): 1263—1277 doi: 10.1111/apt.16596
- 95) Christou CD, Tsoulfas G. Challenges and opportunities in the application of artificial intelligence in gastroenterology and hepatology. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (37): 6191—6223 doi: 10.3748/wjg.v27.i37.6191
- 96) Nash FA. Differential diagnosis, an apparatus to assist the logical faculties. *Lancet* 1954; 266 (6817): 874—875 doi: 10.1016/s0140-6736(54)91437-3
- 97) Miller RA. Medical diagnostic decision support systems—past, present, and future: a threaded bibliography and brief commentary. *J Am Med Inform Assoc* 1994; 1 (1): 8—27 doi: 10.1136/jamia.1994.95236141
- 98) development w. Information and Communication Technology: An enabler for inclusive business solutions. 2012. https://docs.wbcsd.org/2012/08/Information_Communication_Technology.pdf
- 99) Wong GL, Yuen PC, Ma AJ, et al. Artificial intelligence in prediction of non-alcoholic fatty liver disease and fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (3): 543—550 doi: 10.1111/jgh.15385
- 100) Fialoke S, Malarstig A, Miller MR, et al. Application of Machine Learning Methods to Predict Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Patients. *AMIA Annu Symp Proc* 2018; 2018: 430—439
- 101) Constantinescu EC, Udriștoiu AL, Udriștoiu ȘC, et al. Transfer learning with pre-trained deep convolutional neural networks for the automatic assessment of liver steatosis in ultrasound images. *Med Ultrason* 2021; 23 (2): 135—139 doi: 10.11152/mu-2746
- 102) Brattain LJ, Telfer BA, Dhyani M, et al. Objective Liver Fibrosis Estimation from Shear Wave Elastography. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2018; 2018: 1—5 doi: 10.1109/embc.2018.8513011
- 103) Zamanian H, Mostaar A, Azadeh P, et al. Implementation of Combinational Deep Learning Algorithm for Non-alcoholic Fatty Liver Classification in Ultrasound Images. *J Biomed Phys Eng* 2021; 11 (1): 73—84 doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2009-1180
- 104) Okanou T, Shima T, Mitsumoto Y, et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalco-

- holic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2021; 51 (5): 554—569 doi: 10.1111/hepr.13628
- 105) Okanou T, Shima T, Mitsumoto Y, et al. Novel artificial intelligent/neural network system for staging of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2021; 51 (10): 1044—1057 doi: 10.1111/hepr.13681
- 106) Food U, Administration D. *Manufacturers Sharing Patient-Specific Information from Medical Devices Upon Request: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2017
- 107) Aguilar FJ. *Scanning the business environment*, Macmillan, 1967
- 108) Ratziu V, Francque S, Sanyal A. Breakthroughs in therapies for NASH and remaining challenges. *J Hepatol* 2022; 76 (6): 1263—1278 doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.002
- 109) Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2025; 81 (1): 312—320 doi: 10.1097/hep.0000000000001112
- 110) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21 (2): 370—379 doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.002

本論文内容に関連する著者の利益相反：

講演料：鎌田佳宏（興和，大正製薬），角田圭雄（大正製薬，ノボノルディスク，MSD，興和，持田製薬），藤井英樹（興和，シスメックス，ギリアドサイエンス），中島 淳（持田製薬，興和，バイオフェルミン製薬，メルク，ベーリンガーインゲルハイム，ノボノルディスク，グラクソ・スミスクライン，EA ファーマ，大鵬製薬，ツムラ）

研究費・助成金などの総額：高橋宏和（シスメックス，タケダ），川中美和（富士レジオ），中島 淳（ギリアドサイエンス，持田製薬，興和，アステラス，あすか，バイオフェルミン製薬，EA ファーマ）

奨学（奨励）寄付などの総額：中島 淳（EA ファーマ，持田製薬）

SWOT Analysis of Noninvasive Tests for Diagnosing MASLD with Severe Fibrosis: An Expert Review by the JANIT Forum

Yoshihiro Kamada^{1)*}, Yoshio Sumida²⁾, Hirokazu Takahashi³⁾,
Hideki Fujii⁴⁾, Miwa Kawanaka⁵⁾, Atsushi Nakajima⁶⁾
JANIT Forum

The diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has traditionally relied on liver biopsy, which remains the gold standard. However, this method poses several challenges, including invasiveness, high cost, and variability in diagnostic accuracy. To address these limitations, various noninvasive tests (NITs), including blood-based biomarkers and imaging modalities, have been developed for evaluating MASLD. The Japan NASH NIT (JANIT) Forum, established in 2020, serves as a multidisciplinary platform that fosters open innovation among clinicians specializing in MASLD, medical device and biomarker developers, and pharmaceutical industry experts. This study presents a comprehensive Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats analysis of different NITs, conducted by 36 JANIT Forum members (16 physicians and 20 corporate representatives). Based on this analysis, the JANIT Forum assessed the potential of NITs as surrogate markers for identifying high-risk MASLD patients and monitoring treatment efficacy.

Key words: FIB-4 index liver fibrosis biomarker CK-18F elastography AI diagnosis

Kanzo 2025; 66: 105–124

-
- 1) Department of Advanced Metabolic Hepatology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka
 - 2) Graduate School of Healthcare Management, International University of Healthcare and Welfare
 - 3) Liver Center, Saga University Hospital
 - 4) Department of Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University
 - 5) Department of General Internal Medicine 2, Kawasaki Medical Center, Kawasaki Medical School
 - 6) Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: ykamada@sahs.med.osaka-u.ac.jp