

特別講演 2「MASLD と CKM 症候群」

座長 坪川内科循環器内科医院 坪川俊成

演者 札幌医科大学 医学部 内科学講座 循環病態内科学分野

心臓・血管内科部門／代謝・腎臓内科学部門 教授 古橋 眞人先生

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）に代わる新たな疾患概念として、「代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease）」が提唱された。単なる肝疾患に留まらず、糖尿病、脂質異常症などの代謝性疾患、心血管疾患、さらには慢性腎臓病（CKD）との強い関連性より、疾患を包括する新たな疾患概念として、「心血管・腎・代謝（CKM: Cardiovascular-Kidney-Metabolic）症候群」が注目されている。その CKM 症候群は、複数の臓器障害が相互に悪影響を及ぼしうる病態を捉える枠組みとして、MASLD との関連を含め国際的にも議論が進んでいることが示されていた。

さらに講演の詳細では NAFLD 基準での危険性を踏まえ、ハイリスク脂肪肝患者同定を可能とする疾患概念の必要性が論じられ、アルコール消費にかかわらない過体重・肥満、糖尿病または代謝調節不全を伴う脂肪肝性肝疾患として、当初 MAFLD(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)が提唱された。しかし、名称に含まれる表現が stigma になりうると懸念され、MASLD へと名称変更が支持されたとの説明があった。続いて、MASLD の診断基準、病態生理、ハイリスク群の囲い込みに有用であることなどの解説があり、肝生検を必須せず、CT や腹部エコー、バイオマーカーにて健診やプライマリケアにおいても診断可能であるは、大変有意義であると感じた。

さらに、演者の教室では、MASLD に関連するバイオマーカーとして、Fatty Liver Index (FLI) に着目されていた。協力クリニックにおける健康診断コホートを対象とした追跡調査の結果が紹介され、FLI 高値が糖尿病、高血圧、CKD、虚血性心疾患の新規発症リスクを有意に予測する因子であることが示された。加えて、FLI に関する解析は AI による機械学習手法も取り入れられており、糖尿病や高血圧の予測においても有用性が報告されている。今後、FLI は臨床的に重要なバイオマーカーとしてさらに活用が期待される。

また、MASLD の治療に関しては、脂肪組織の減少、肝機能改善、脂質代謝の正常化を目指した介入の必要性が論じられた。治療薬の候補として、日本の NAFLD/NASH ガイドラインにおいても推奨されている SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SPPARMα アゴニストが挙げられた。これらの薬剤は、インスリン抵抗性の改善、肝の炎症状態や酸化ストレスの軽減など、MASLD における病態生理への多面的な改善を目指す治療として、理にかなう選択肢であると個人的にも考えている。

講演の後半では、メタボリックドミノの鍵因子として注目される脂肪酸結合タンパク 4 (FABP4) に関する研究成果も紹介された。FABP4 はマクロファージ、血管内皮細胞、心外脂肪組織などに発現し、その高発現が脂質異常、高血圧、心不全、動脈硬化などの発症と関連することが示されていた。FABP4 阻害薬の可能性についても言及されており、生活習慣病を多面的に管理する上で、今後注目すべき治療標的といえる。

総じて、我々が日常診療において遭遇する多数の症例が、MASLD および CKM 症候群の関連疾患である可能性が高いことを再認識する必要がある。これらの疾患は複数のメカニズムを介して負の相互作用を形成しうるため、将来的なリスクを見据えた多角的・全身的管理が極めて重要であることを強調したい。