

日医かかりつけ医機能研修制度 令和7年度応用研修会

肝臓病の診断と治療

～日常診療で見逃さない肝臓病の重要ポイント～

独立行政法人 労働者健康安全機構
関西労災病院 病院長

竹 原 徹 郎

はじめに

【目標】 日常診療で遭遇する肝疾患の現状を理解する

【キーワード】 奈良宣言、FIB-4インデックス、脂肪肝、
飲酒、薬物、肝炎ウイルス検査

1. 肝臓病診療概論
2. 脂肪肝
3. アルコール

1. 肝臓病診療概論

肝臓病の分類

① 経過

- ・ 急性肝疾患
- ・ 慢性肝疾患

② 原因

- ・ ウイルス性肝疾患
- ・ 非ウイルス性肝疾患

急性肝疾患

① 疾患

- ・ 急性肝炎
- ・ 自己免疫性肝炎（AIH）
- ・ 薬物性肝障害（DILI）

② 急性肝不全

薬物性肝障害 (DILI, Drug-induced liver injury)

① 症状

無症状～かゆみ、黄疸

② 急性肝不全の原因

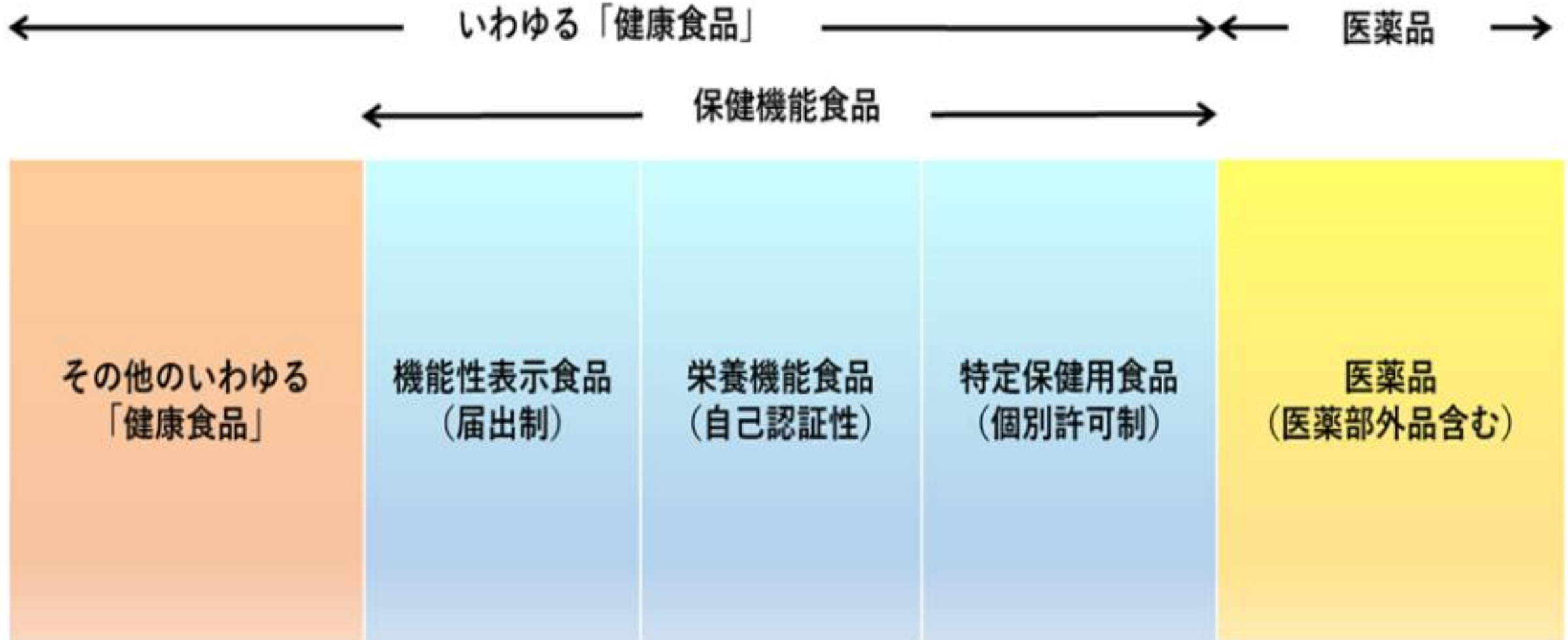
凝固障害、意識障害、移植、死亡

③ 病態

肝細胞障害型、胆汁うっ滞型

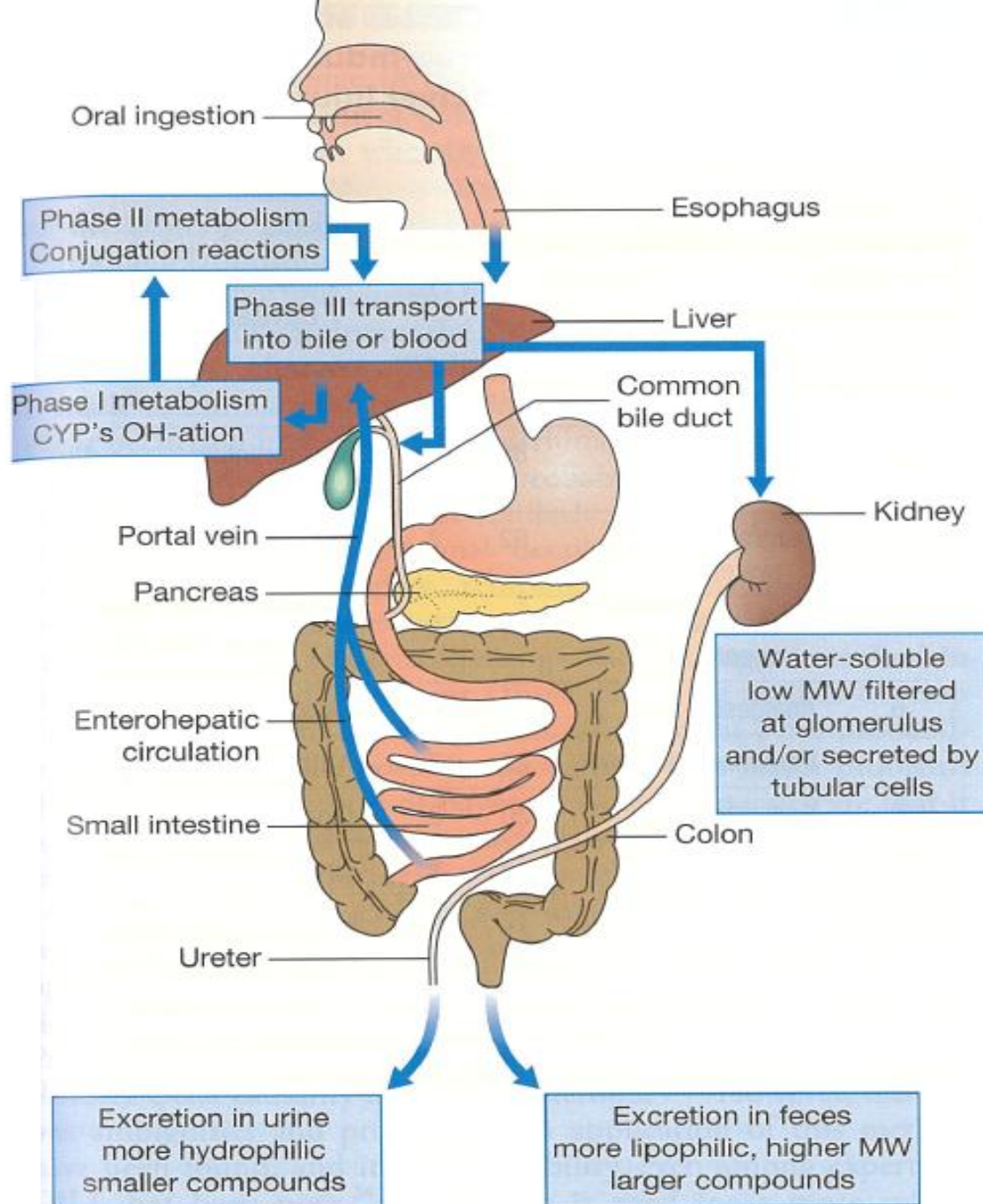
④ 薬物以外のサプリメントによる肝障害もある

サプリメント



厚生労働省HP https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/hokenkinou/index.html

生体異物の処理



Zakim & Boyer's Hepatology

薬物性肝障害とその類縁疾患

① 発症メカニズム

- ・ 中毒性DILI ・ ・ アセトアミノフェン
- ・ 特異体質性DILI

② 特殊型

- ・ 脂肪化（脂肪肝） ・ ・ タモキシフェン、ステロイド、テトラサイクリンなど
- ・ 腫瘍形成（肝腫瘍） ・ ・ エストロゲン（肝細胞腺腫）、ジクロロプロパン（肝内胆管癌）など
- ・ ICI : Immune-checkpoint inhibitor
(irAE : Immune-related adverse event)
 - ・ ・ イピリウムマブ（2~15%）、ニボルマブ（1~2%）など
- ・ 免疫抑制薬や抗がん剤によるHBV（B型肝炎ウイルス）の再活性化

DILIを疑った際に確認すべきこと

(DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリング®より)

	項 目	解 説
1	肝障害の病型	肝細胞障害型, 胆汁うっ滞型, 混合型 ・肝細胞障害型: $ALT > 2N + ALP \leq N$ ・胆汁うっ滞型: $ALT \leq N + ALP > 2N$ ・混合型: $ALT > 2N + ALP > N$ (N: 基準値上限値)
2	薬物服用・中止と肝障害との時間的関連	薬物服用開始後に肝障害が出現, 中止によって回復することが大原則 投与中止後に発症することもある 肝細胞障害型の再投与では短期間で発症
3	薬物中止後の経過	肝細胞障害型では回復が早い
4	危険因子 (飲酒, 妊娠) の有無	飲酒量の確認は重要
5	薬物以外の原因の有無	肝細胞障害型: ウイルス性肝炎, アルコール性肝障害, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 自己免疫性肝炎, ショック肝, ウィルソン病など 胆汁うっ滞型: 閉塞性黄疸, 急性胆管炎, 原発性胆汁性胆管炎, 原発性硬化性胆管炎, IgG関連硬化性胆管炎, 特殊な肝内胆汁うっ滞など
6	当該薬物による肝障害の情報	添付文書, 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアルなどを参考とする
7	好酸球増多の有無	6%以上
8	DLSTの結果	偽陽性・偽陰性が起こり得る
9	偶然の再投与が行われた時の反応	意図的な再投与は禁忌

急性肝不全

① 定義

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に、肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40 %以下、ないしは INR 値 1.5 以上を示すもの。

② 病型

非昏睡型:肝性脳症を認めないまたはⅠ度まで
昏睡型:Ⅱ度以上

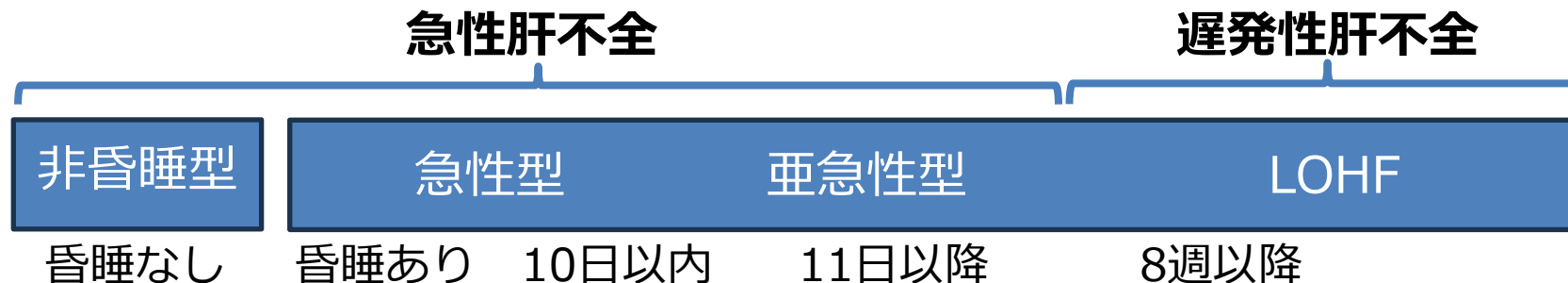
急性肝不全

③ 補足

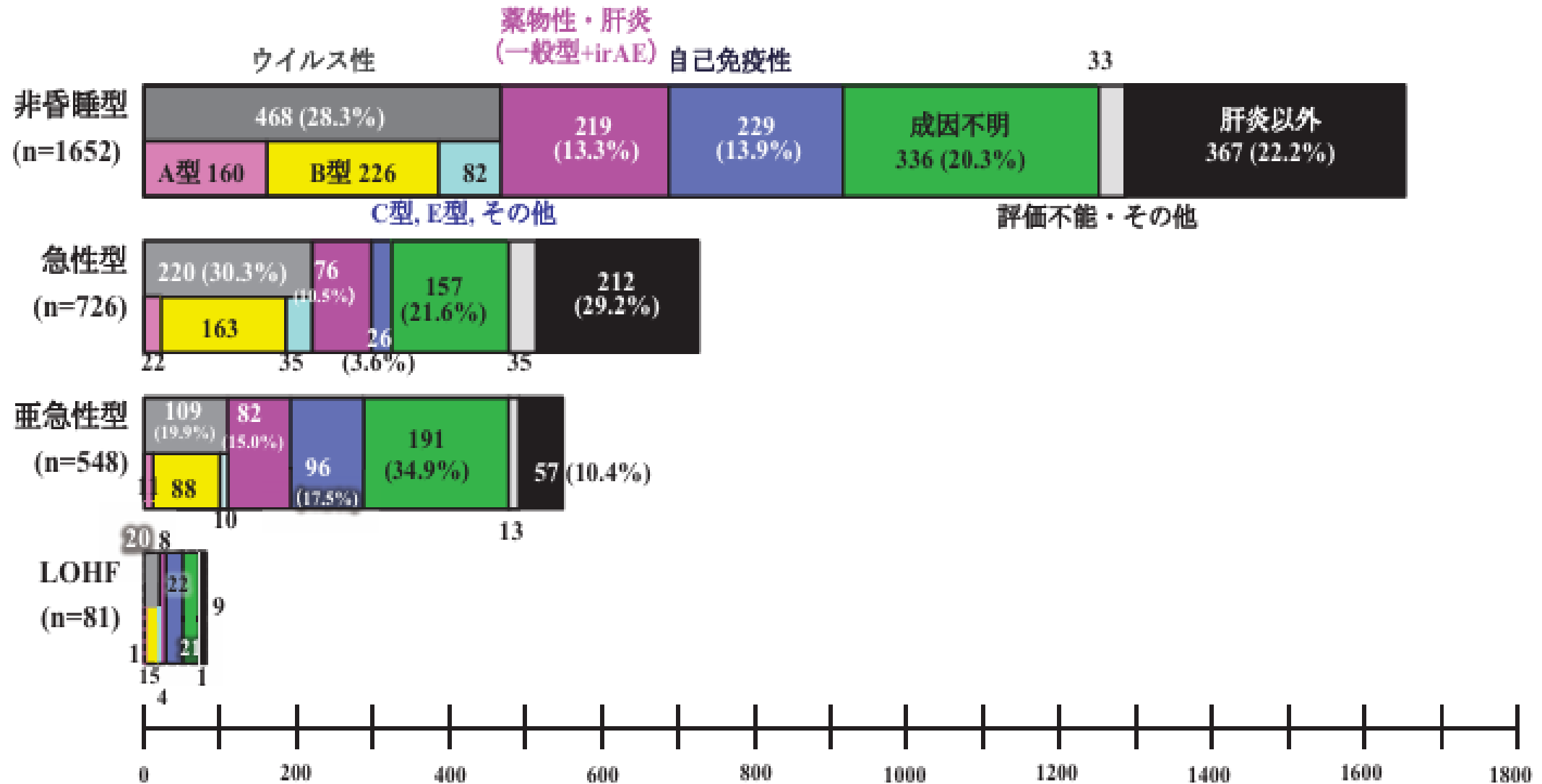
「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

④ 類縁疾患

遅発性肝不全（LOHF）：8週以降24週以内に脳症



急性肝不全の原因



2010年から2021年の全国集計 患者数

中山伸朗 日本消化器病学会雑誌 2023 120:369-378.

肝臓病の分類

① 経過

- ・ 急性肝疾患
- ・ 慢性肝疾患

② 原因

- ・ ウイルス性肝疾患
- ・ 非ウイルス性肝疾患

慢性肝疾患

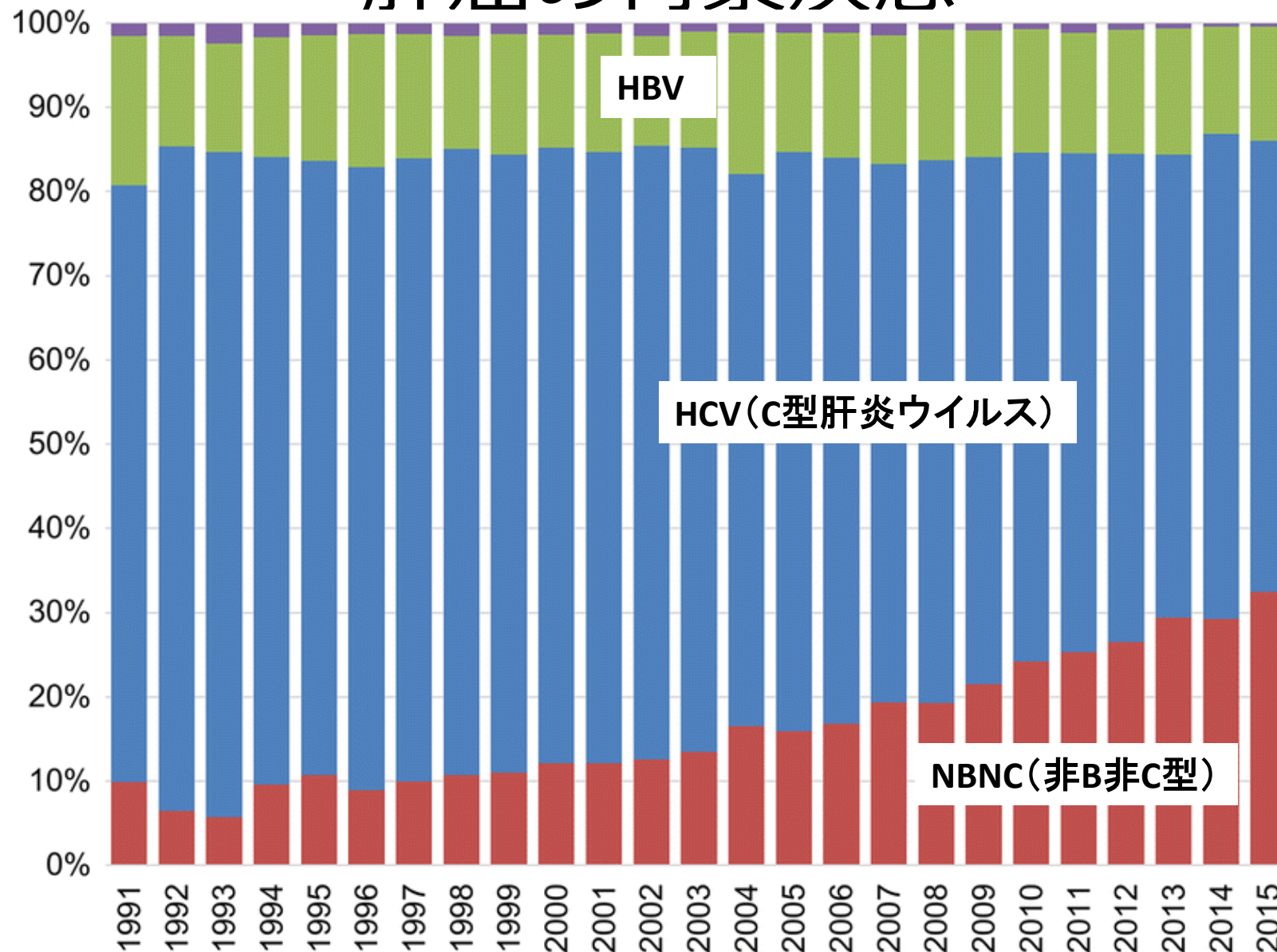
① 経過

・慢性肝炎 → 肝硬変 → 肝癌

② 原因

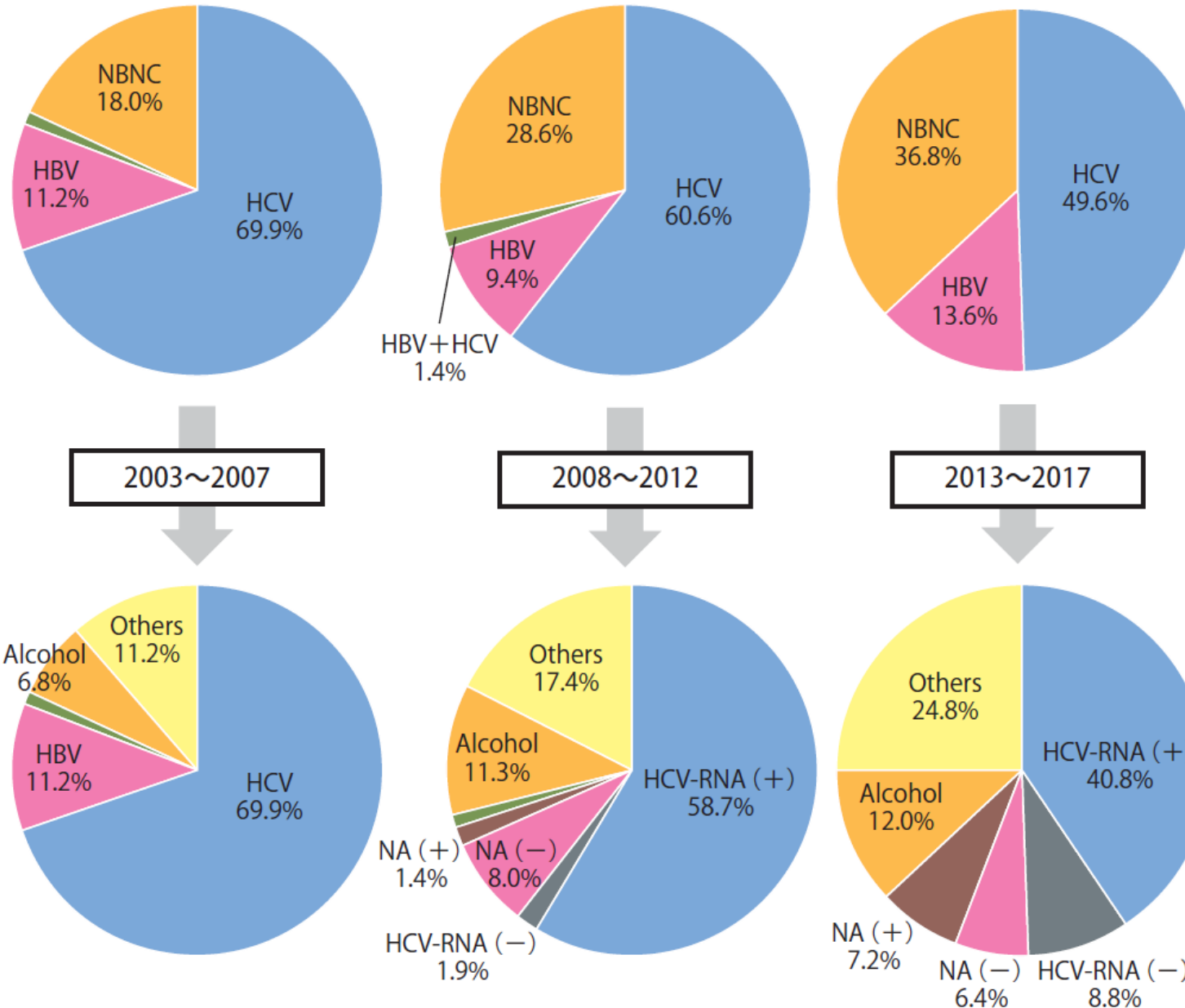
- ・ウイルス性肝疾患
- ・非ウイルス性肝疾患

肝臓の背景疾患



Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2019 Apr;54(4):367-376.

大阪大学における初発肝臓の背景疾患



HCV：C型肝炎（HCV抗体陽性）

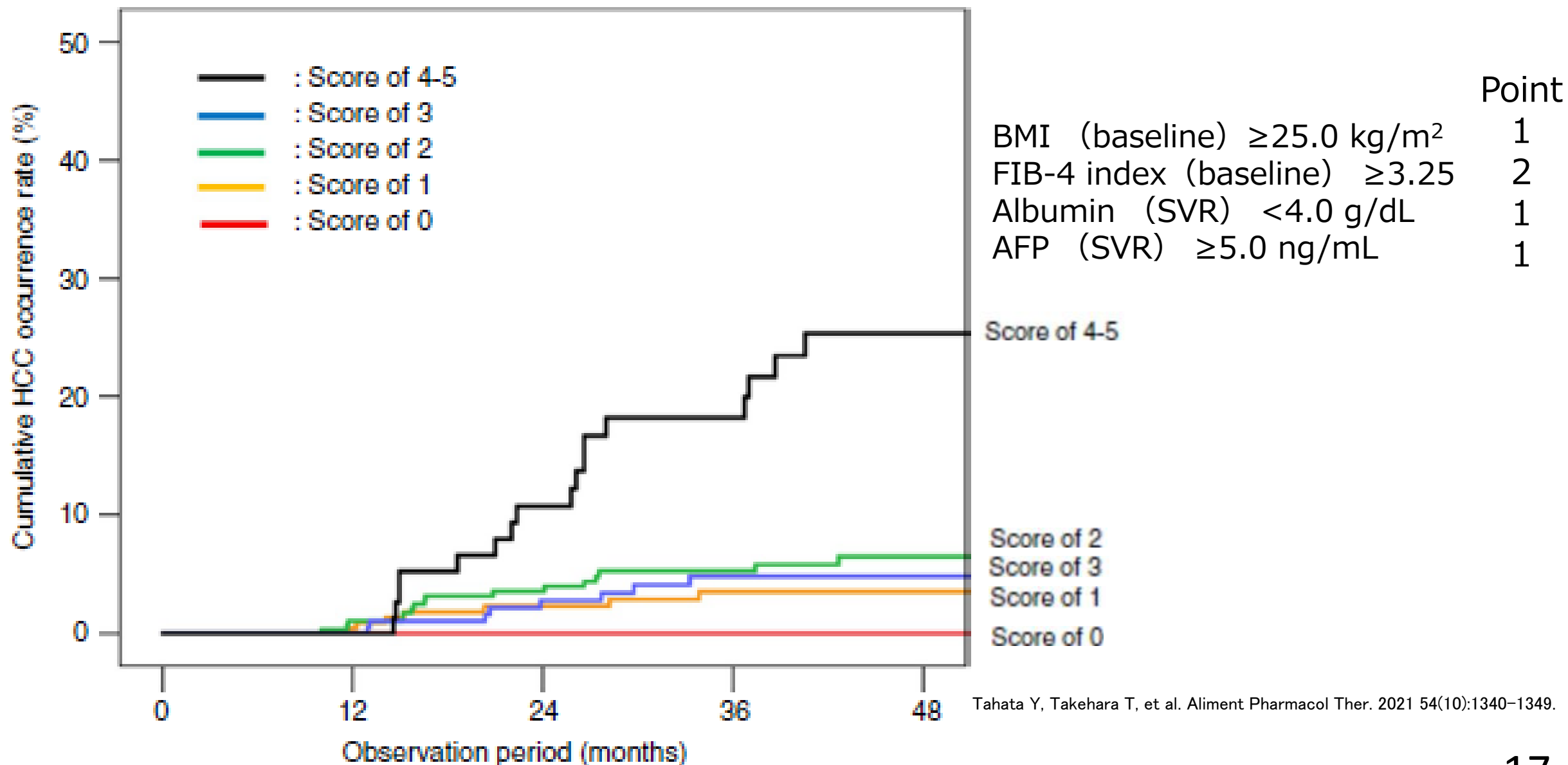
HBV：B型肝炎（HBs抗原陽性）

NBNC：非B非C型, NA：核酸アナログ

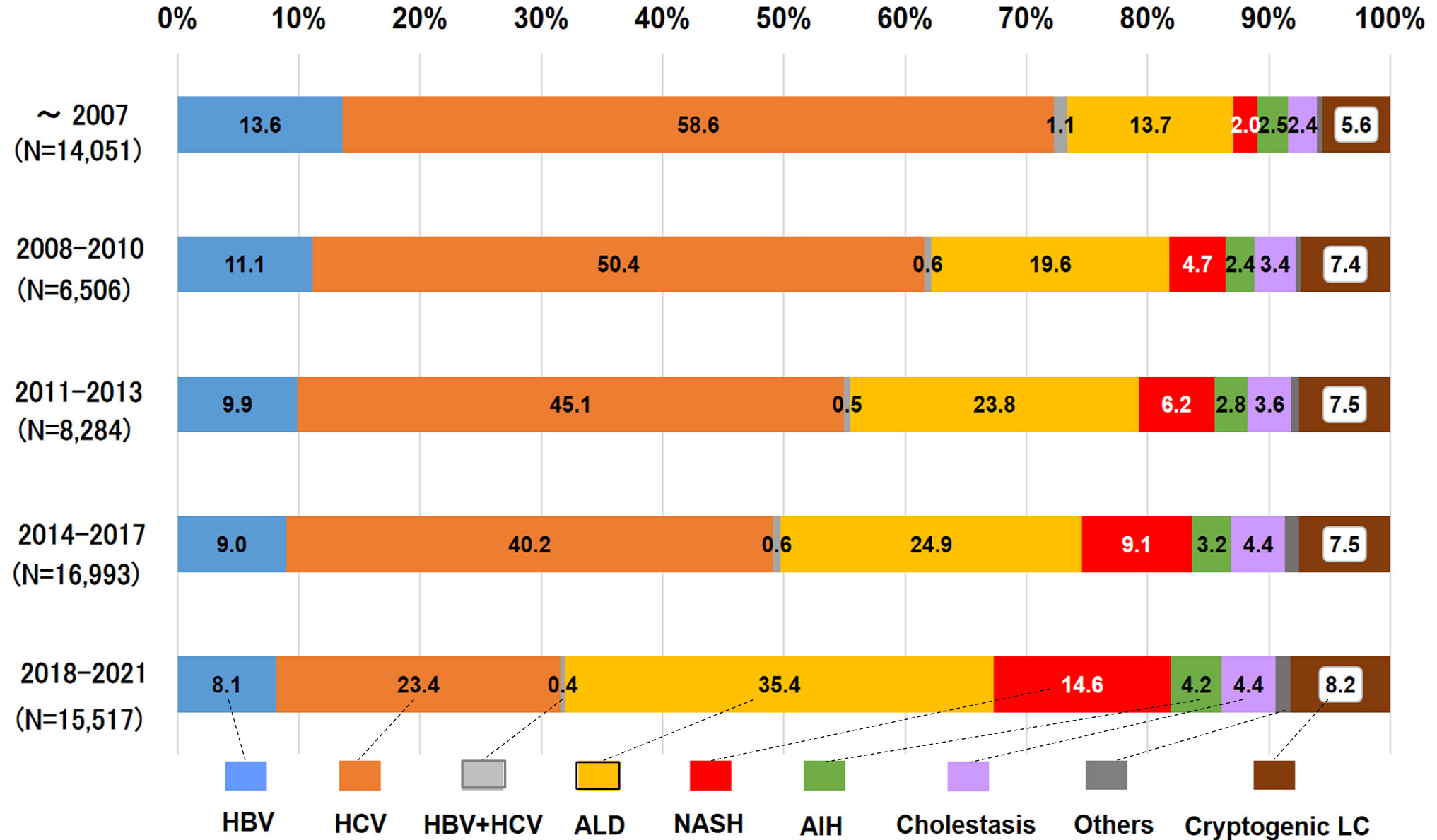
NA：核酸アナログ

竹原徹郎. 日本内科学会雑誌 2019;108(3):408-415

HCV排除後の肝臓 (Post-SVR HCC)



肝硬変の背景疾患

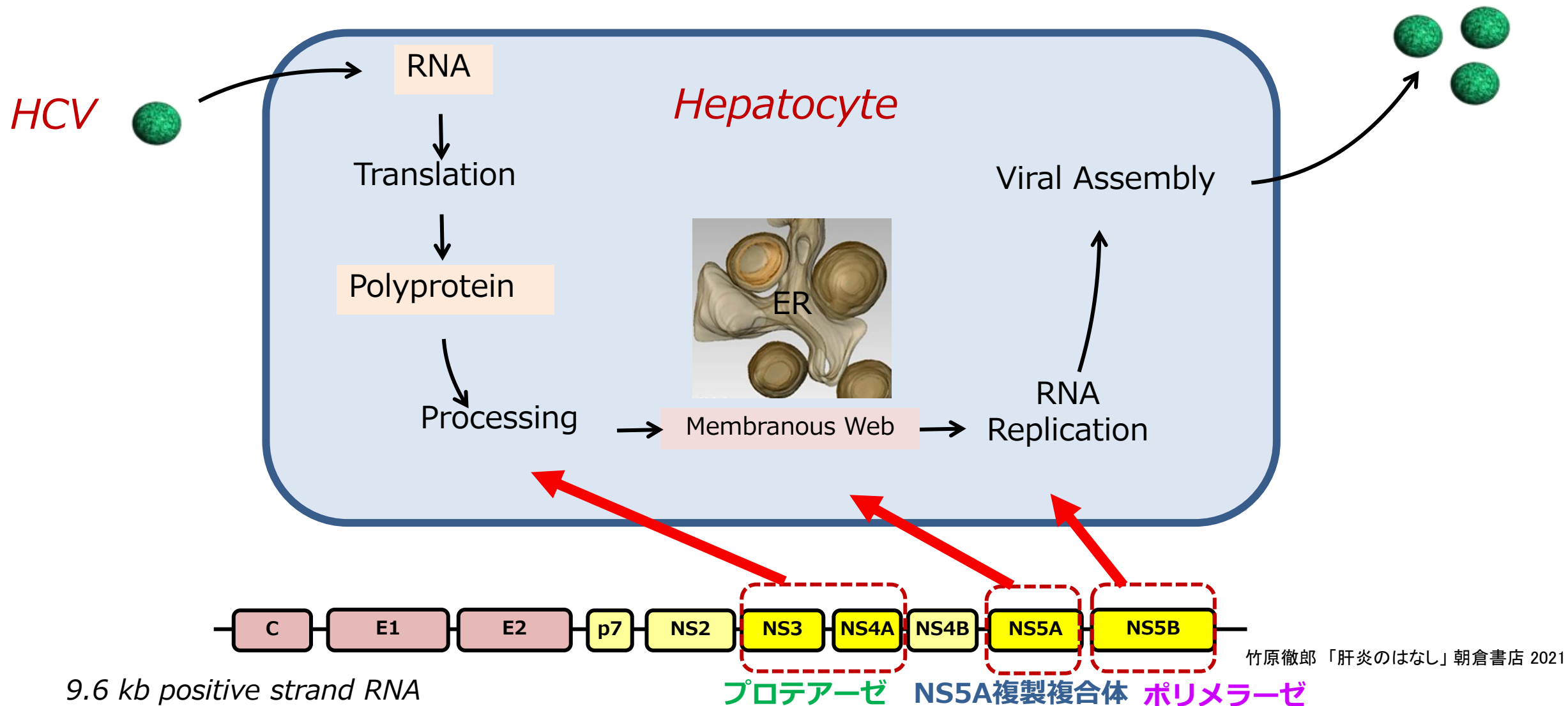


Enomoto H, et al. Hepatol Res. 2024 Aug 54(8):763-772.

C型肝炎の抗ウイルス治療

- ① 直接作用型抗ウイルス薬（DAA）
- ② ウイルス排除率 95%超
- ③ 短い治療期間、少ない有害事象
- ④ 治療対象：無症候性から非代償性肝硬変まで
- ⑤ ウイルス排除後の肝臓に留意

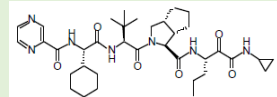
C型肝炎ウイルスの生活環



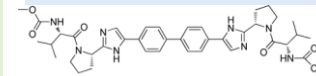
直接作用型抗ウイルス薬（DAA）

DAA

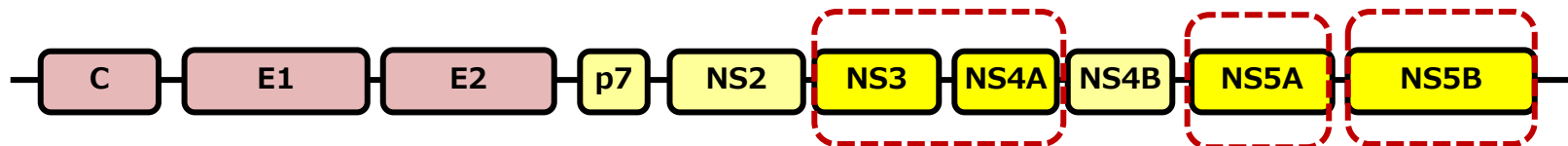
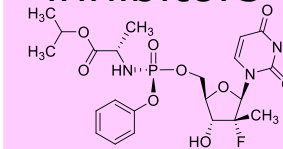
Protease
inhibitors



NS5A
inhibitors



Polymerase
inhibitors



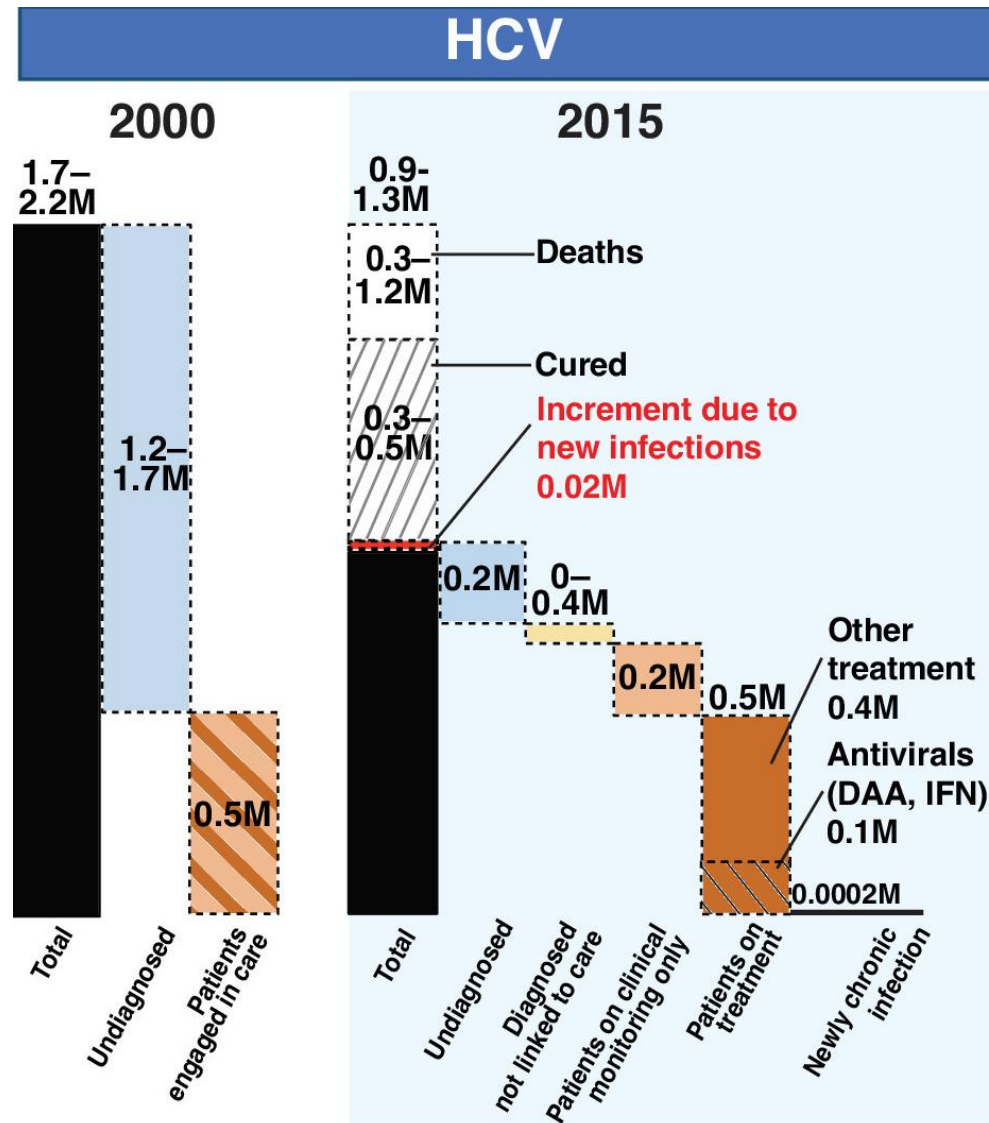
9.6 kb positive strand RNA

プロテアーゼ

NS5A複製複合体

ポリメラーゼ

ウイルス性肝炎（受検→受診→受療）



Tanaka J, et al. Lancet Reg Health West Pac. 2022 Mar 16;22:100428.

C型肝炎克服に向けて

WHO's goal for hep C by 2030
(2016年に発出されたC型肝炎の治療と管理に関する世界的な2030年目標)

- ・死亡率65%削減
- ・発症率80%削減
- ・診断率90%以上
- ・治癒率80%以上

2015年をベースラインとして



大阪城のライトアップ スカイブルー（シンボルカラー）

大阪府健康医療部健康推進室健康づくり課 山本様ご提供

B型肝炎の抗ウイルス治療

Non-selective antivirals
Interferon

IFN (4 weeks)

IFN (24 weeks)

PEG-IFN (48 weeks)

1986

2000

2002

2004

2006

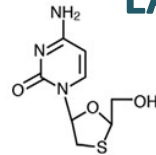
2008

2011

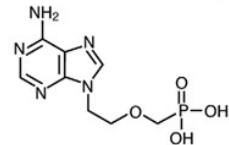
2014

2016

LAM

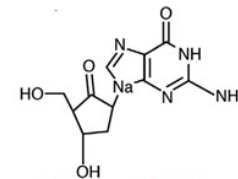


ADV
(LAM-resistant)



ADV
(naive)

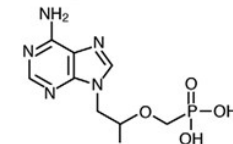
ETV



Selective antivirals
Nucleos(t)ide analogs

TDF

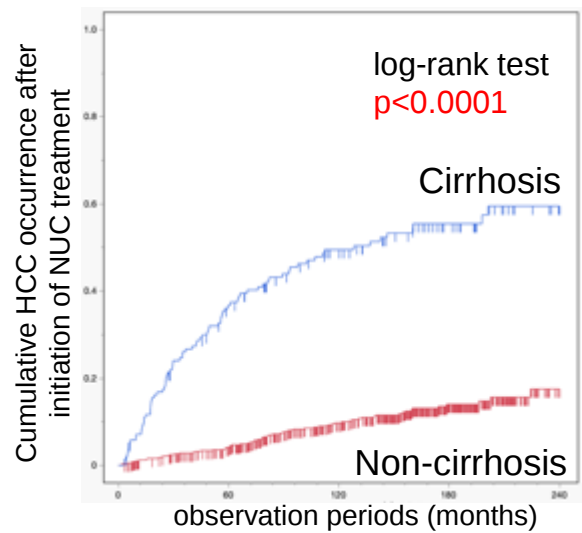
TAF



竹原徹郎 日本内科学会雑誌(印刷中)

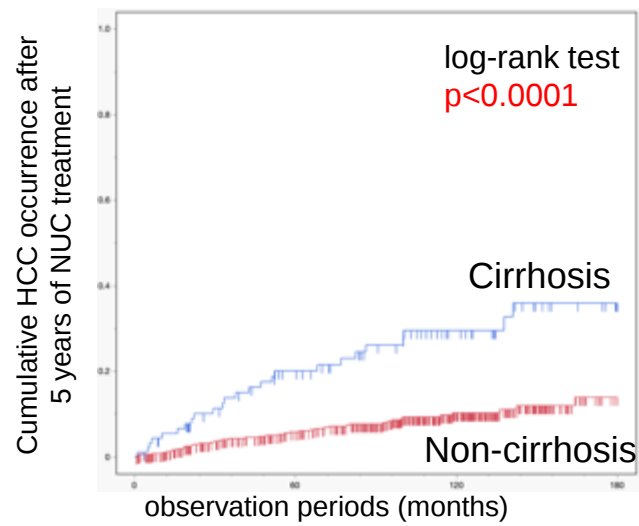
核酸アナログ製剤（NUC）治療下 B型肝炎からの発癌

NUC開始後



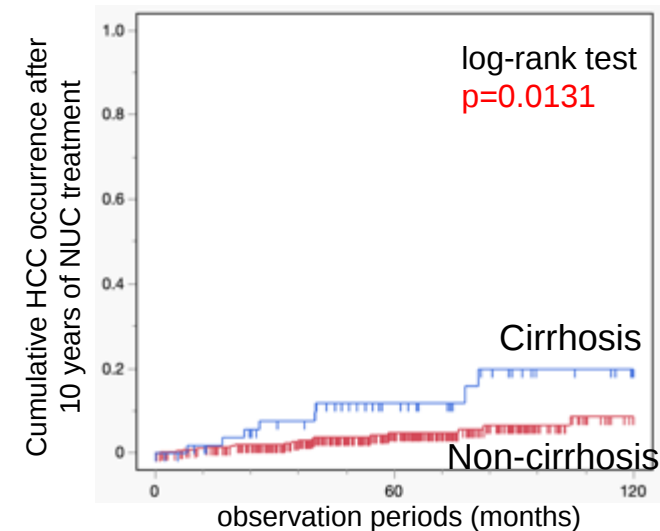
observation periods 1-year mark as the starting point (years)		1	2	3	4	5
Cumulative HCC occurrence rate	Cirrhosis	7.1%	16.8%	26.0%	30.0%	36.8%
	Non-cirrhosis	1.2%	1.9%	2.8%	3.4%	4.1%

NUC開始5年後以降



observation periods 5-year mark as the starting point (years)		1	2	3	4	5
Cumulative HCC occurrence rate	Cirrhosis	5.5%	10.2%	13.8%	17.6%	20.1%
	Non-cirrhosis	1.2%	3.2%	4.3%	4.8%	5.8%

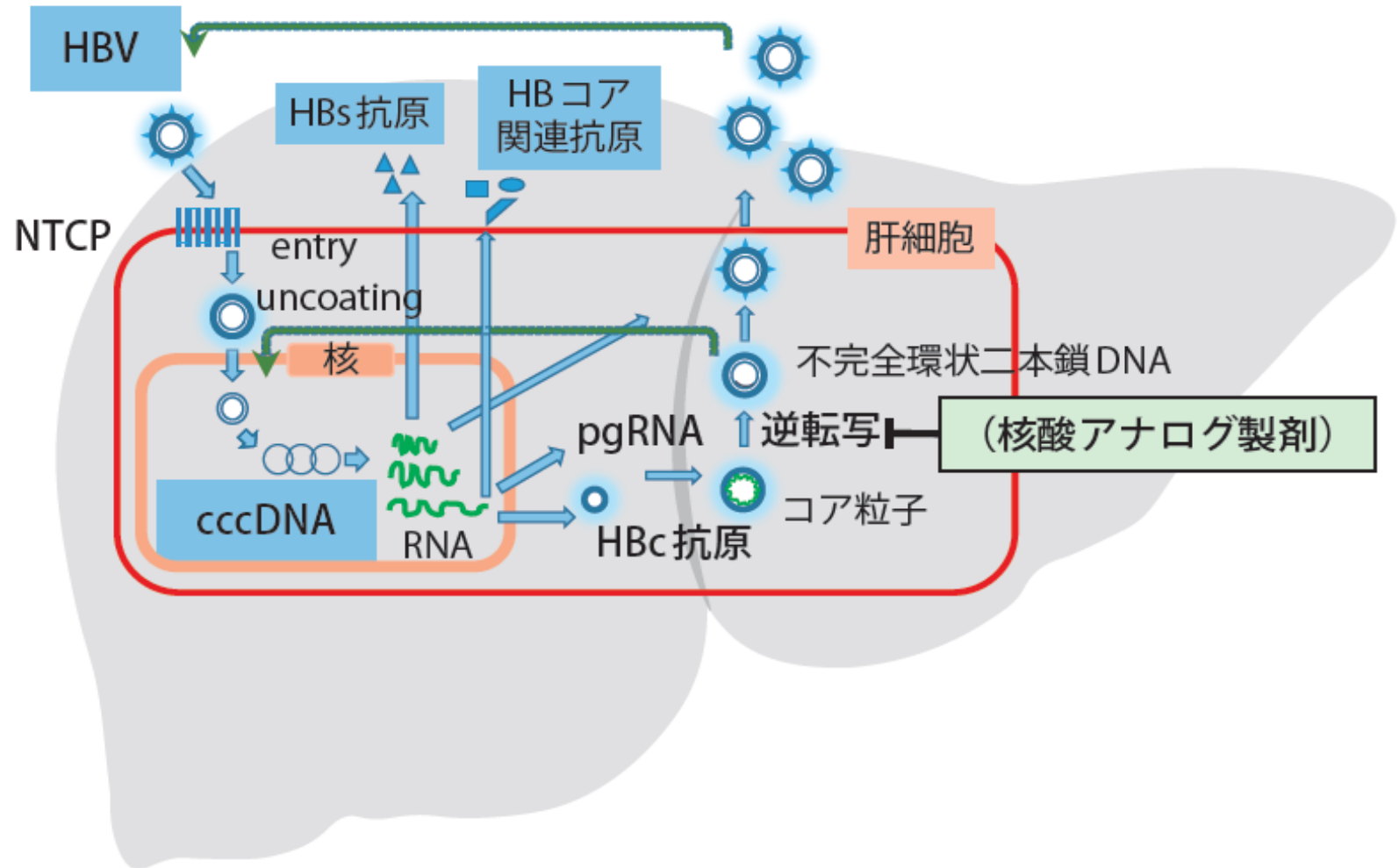
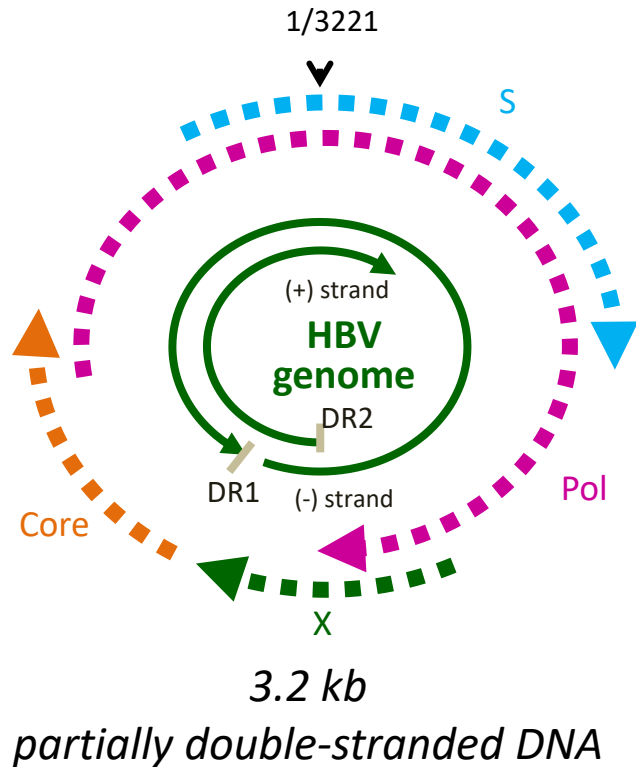
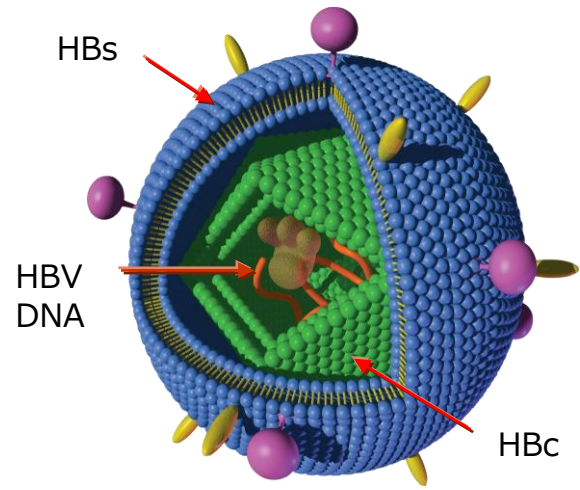
NUC開始10年後以降



observation periods 10-year mark as the starting point (years)		1	2	3	4	5
Cumulative HCC occurrence rate	Cirrhosis	1.8%	5.6%	7.6%	11.8%	11.8%
	Non-cirrhosis	1.1%	2.0%	3.0%	3.8%	4.8%

Murai K, et al. Hepatol Res. in press

B型肝炎ウイルスの遺伝子構造と生活環



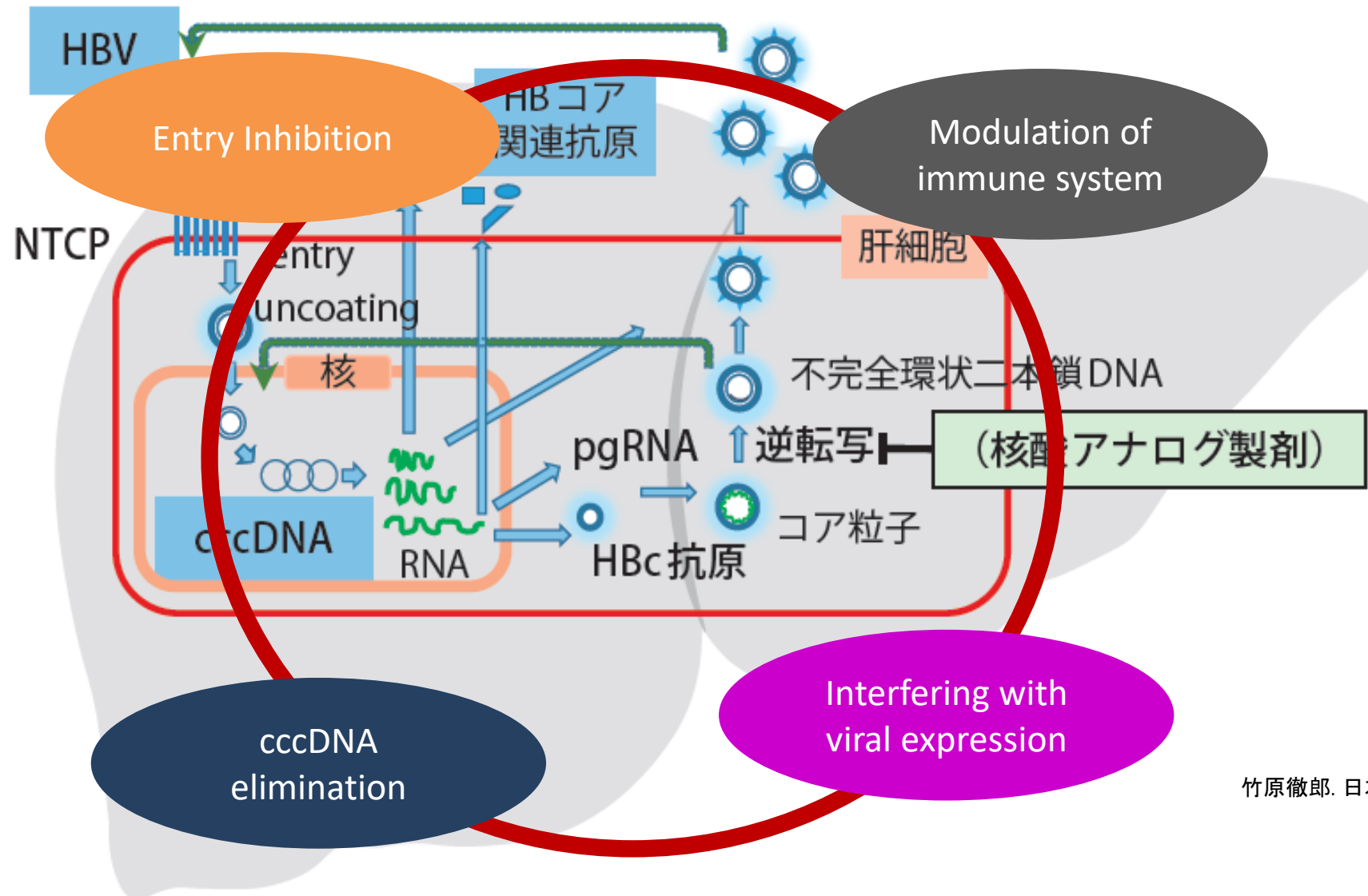
B型肝炎ウイルスのライフサイクルと創薬研究

NTCP : sodium taurocholate cotransporting polypeptide,

cccDNA : covalently closed circular DNA

竹原徹郎. 日本内科学会雑誌 2019;108(3):408-415

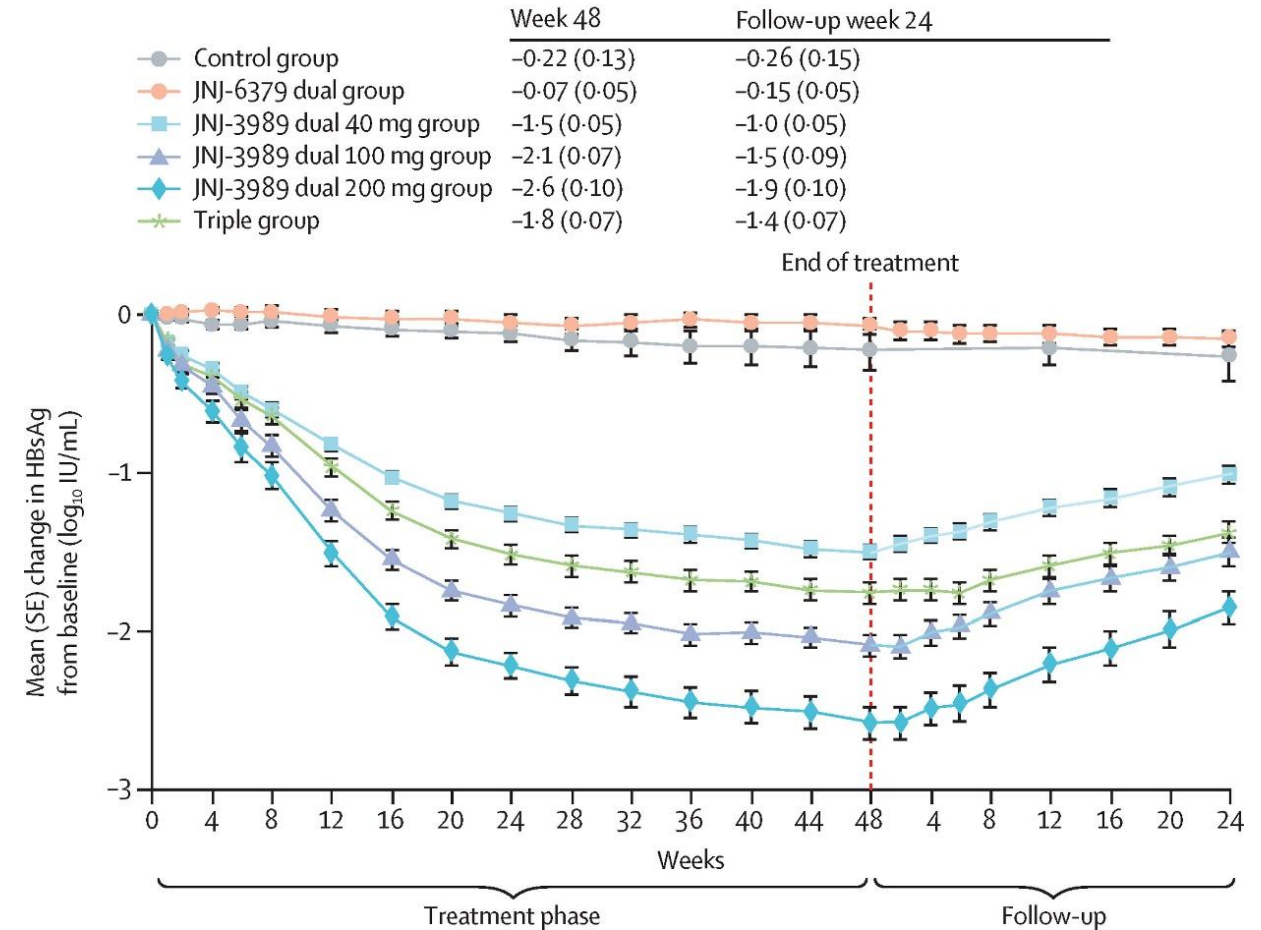
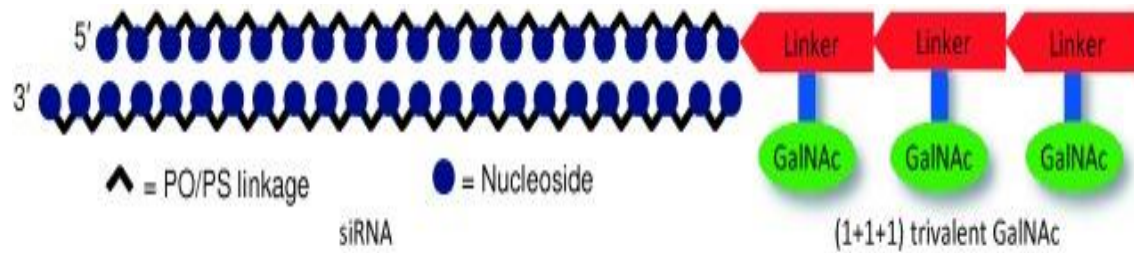
B型肝炎ウイルスの生活環と治療標的



竹原徹郎. 日本内科学会雑誌 2019;108(3):408-415

肝細胞特異的核酸導入 siRNA (JNJ-3989)

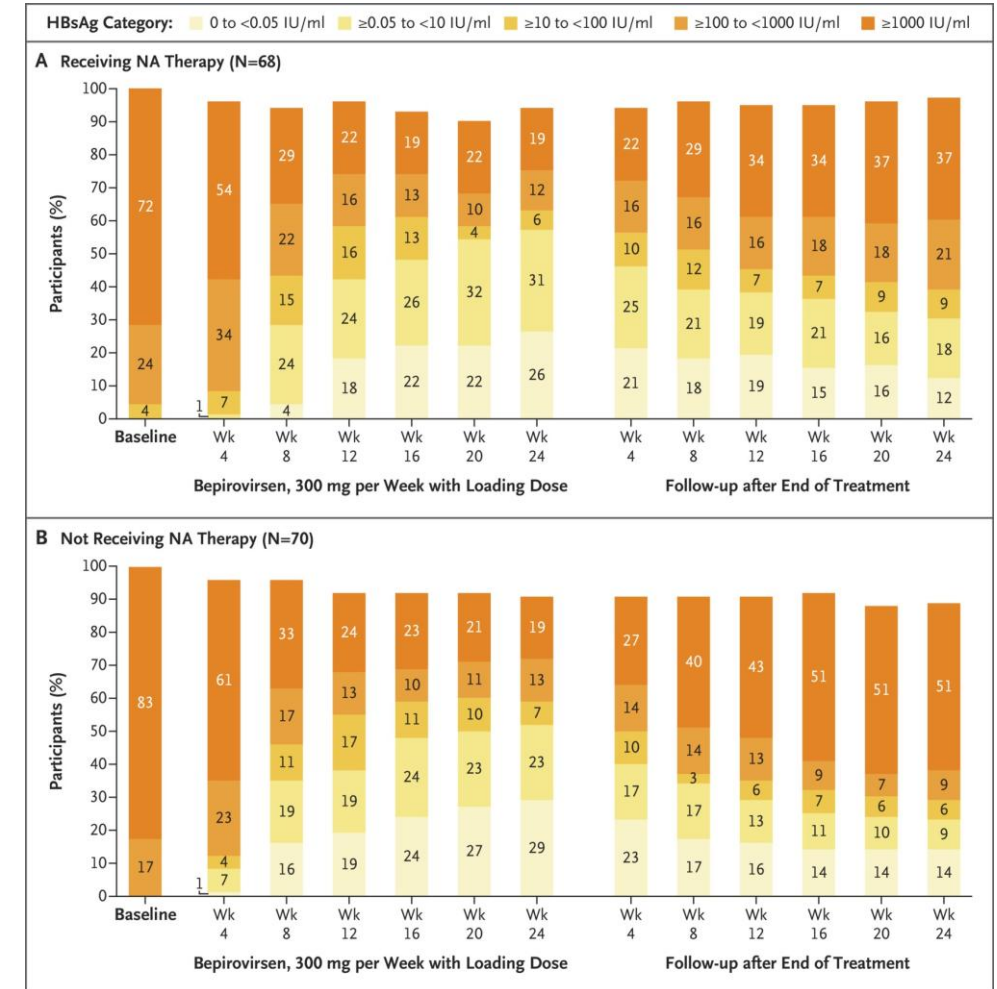
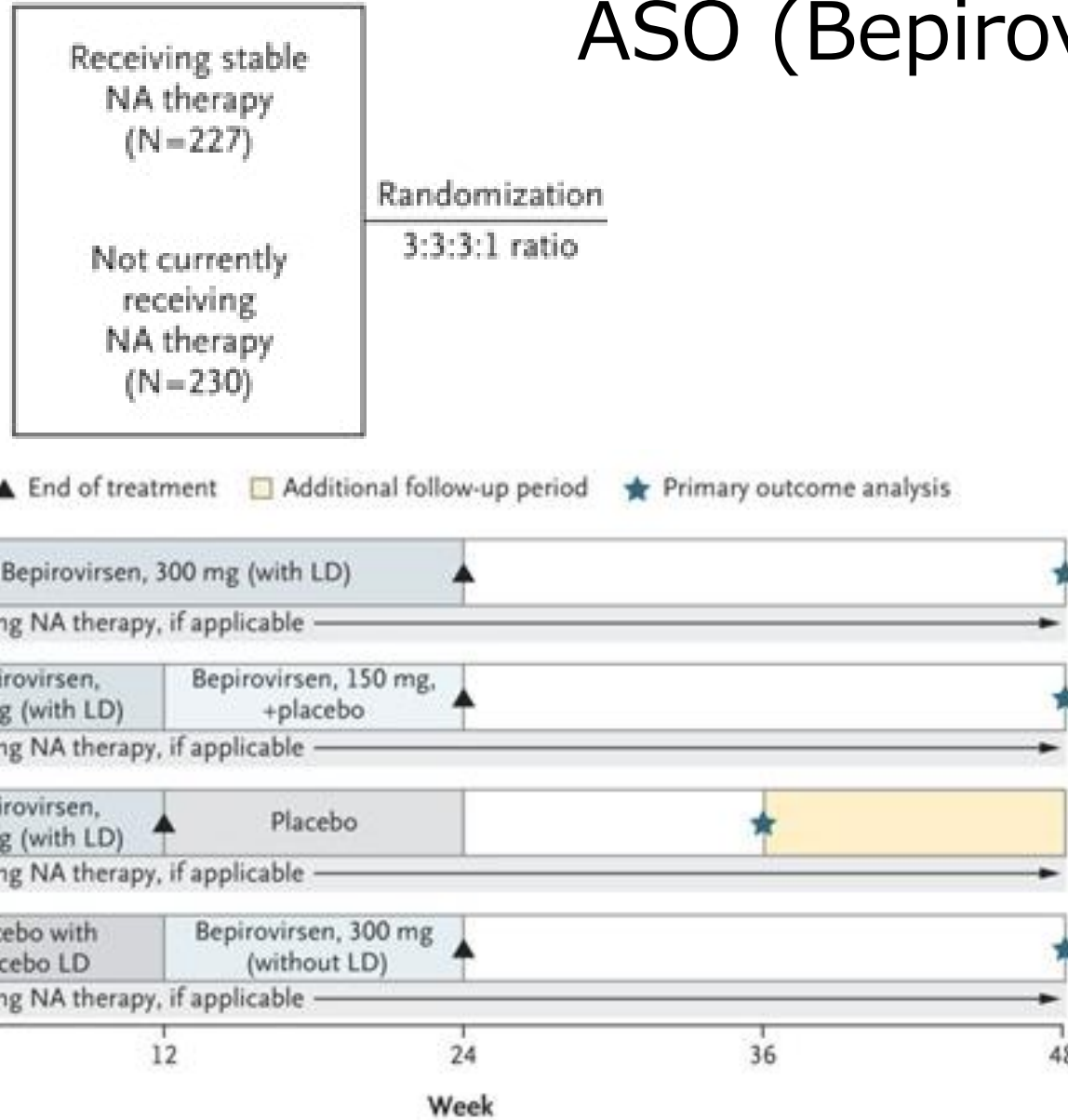
REEF-1: a multicenter, double-blind, randomized, phase 2b trial for chronic hepatitis B



Yuen MF, Takehara T, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep;8(9):790-802.

肝細胞特異的核酸導入 ASO (Bepirovirsen)

Percentage of Participants within HBsAg Categories over Time
(Group 1, Intention-to-Treat Population).



Yuen MF, et al. N Engl J Med 2022;387:1957–1968

ガイドライン

目的 HBV感染者の生命予後およびQOLの改善 = 肝不全・肝癌の抑止

対象

	ALT	HBV-DNA量
慢性肝炎	≥ 31 U/L	$\geq 2,000$ IU/mL (≥ 3.3 LogIU/mL)
肝硬変	-	陽性

短期的治療目標

	慢性肝炎	肝硬変
ALT	持続正常	持続正常
HBe抗原	陰性	陰性
HBV-DNA量 on-treatment off-treatment	陰性 2,000 IU/mL未満	陰性 -

長期的治療目標

HBs抗原

消失

ガイドライン

目的 HBV感染者の生命予後およびQOLの改善 = 肝不全・肝癌の抑止

対象

	ALT	HBV-DNA量
慢性肝炎		
肝硬変		

Ideal goal for treatment of
hepatitis B

短期的治療目標

“Functional Cure”

HBV-DNA量 on-treatment off-treatment	陰性 2,000 IU/mL未満	陰性 -
---	---------------------	---------

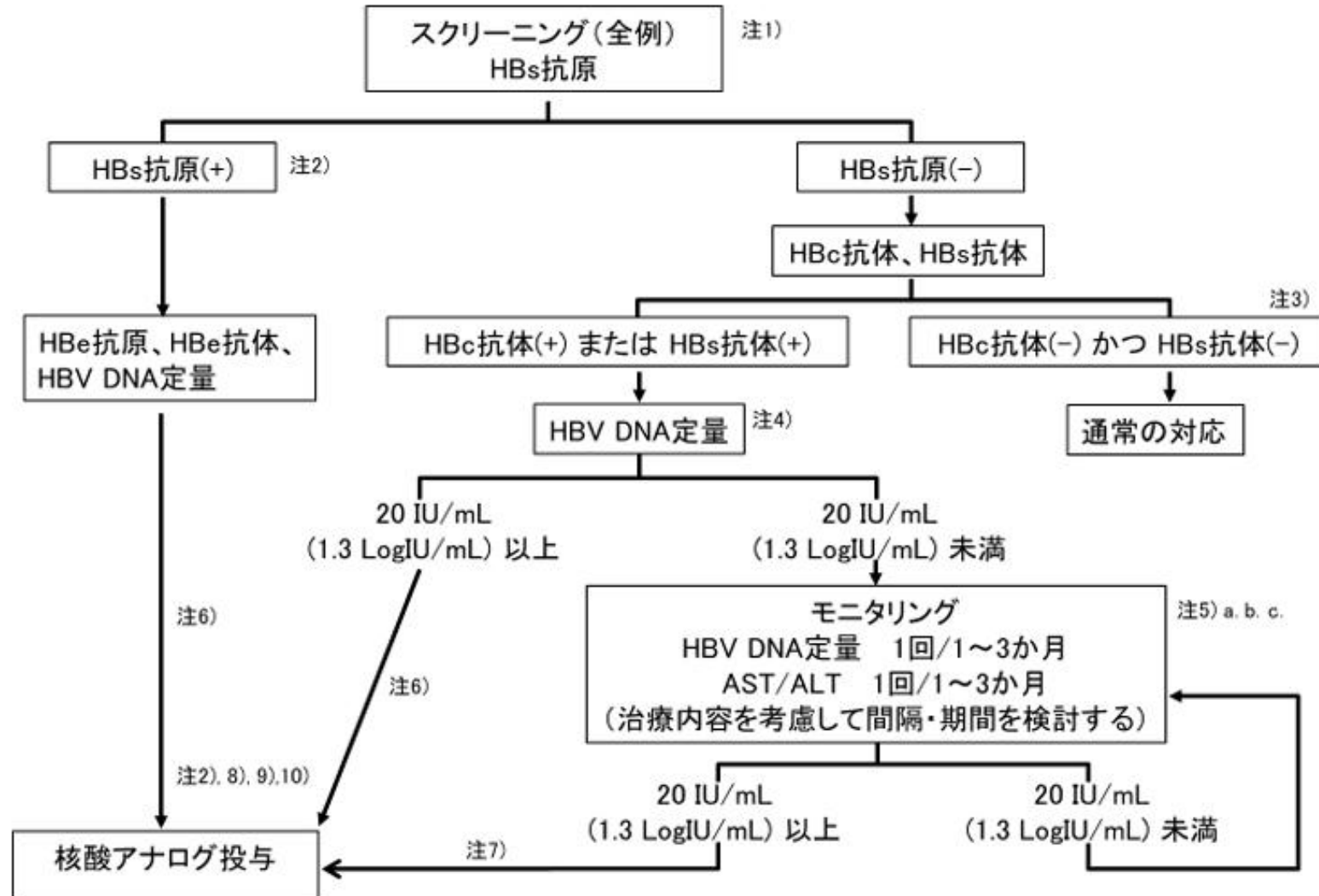
長期的治療目標

HBs抗原

消失

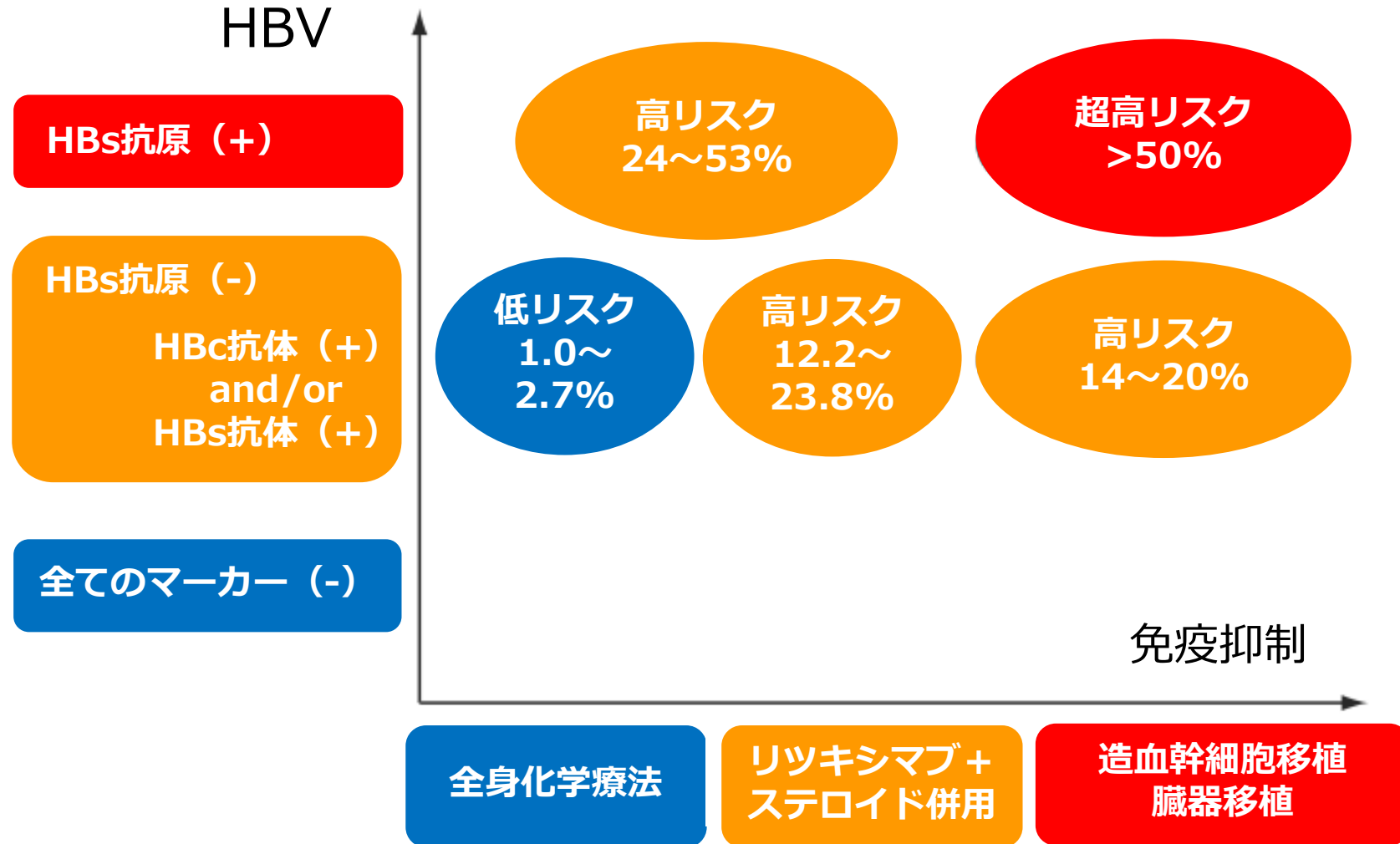
B型肝炎の再活性化

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html

HBV再活性化のリスク分類



Kusumoto S, et al. Int J Hematol. 2009 90(1):13-23.一部改変

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 ガイドライン

注5)

- a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植:
既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合:
頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法:
HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html

肝炎ウイルス検査結果の適切な説明の実施促進

●「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明について（通知）平成26年4月23日健疾発0423第1号」

肝炎ウイルス検査体制の整備、受検勧奨および普及啓発を効果的に推進するため、肝炎ウイルス検査の検査目的や検査結果に関わらず、受検者自身が検査結果を正しく認識できるよう医療提供者が適切な説明を行うことについて改めて御理解いただき、貴団体の会員への周知方お願いいたします。

●「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」（平成28年6月30日改正）

第3 肝炎検査の実施体制及び検査能力の向上に関する事項

(2) 今後取組が必要な事項について

カ 国及び地方公共団体は、肝炎情報センター及び拠点病院の協力を得ながら、医療機関に対し、手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果について、例えば電子カルテによるシステムを利用する等により、受検者に適切に説明を行うよう依頼する。

医療機関は、肝炎ウイルス検査の結果について確実に説明を行い、受診につなげるよう取り組む。

※患者団体の意見を踏まえ規定。

●「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（通知）平成30年3月5日保医発0305第1号」

B001-4 手術前医学管理料 1,192点

(1) 手術前医学管理料は硬膜外麻酔、脊椎麻酔又は全身麻酔下で行われる手術の前に行われる定型的な検査・画像診断について、請求の簡素化等の観点から包括して評価したものであり、区分番号「L002」硬膜外麻酔、区分番号「L004」脊椎麻酔若しくは区分番号「L008」マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔下に手術が行われた場合に、月1回に限り、疾病名を問わず全て本管理料を算定する。

※本管理料に肝炎ウイルス検査は包括されている

(2)～(7) 略

(8) 本管理料に包括されている肝炎ウイルス関連検査を行った場合には、当該検査の結果が陰性であった場合も含め、当該検査の結果について患者に適切な説明を行い、文書により提供すること。

平成30年度の診療報酬改定で追記された部分

肝炎ウイルス
陽性

適切な肝炎治療
及び経過観察を促す

肝炎ウイルス
陰性

不要な肝炎ウイルス検査の
重複受検を抑制する

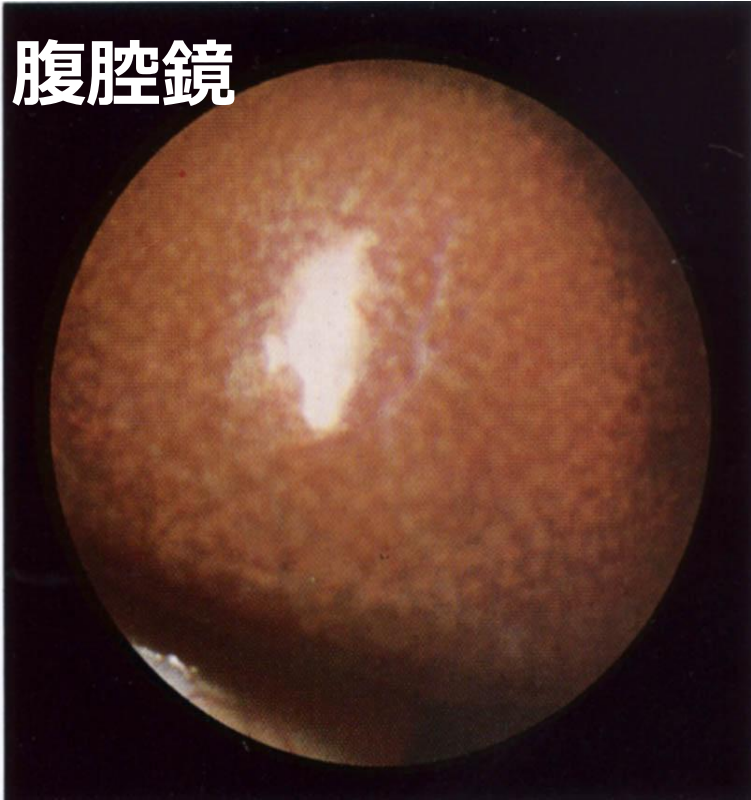
※肝炎ウイルスは、感染してもほとんど自覚症状がないが、適切な治療を行わないまま放置すると慢性化し、肝硬変、肝がんといった重篤な疾患に進行するおそれがある。

厚生労働省：令和3年度 第1回肝疾患診療連携拠点病院間連絡協議会、肝炎総合対策について（令和3年7月9日）
<http://www.kanen.ncgm.go.jp/archive/conference/council/20210709kourou.pdf>（参照月：2022年5月）

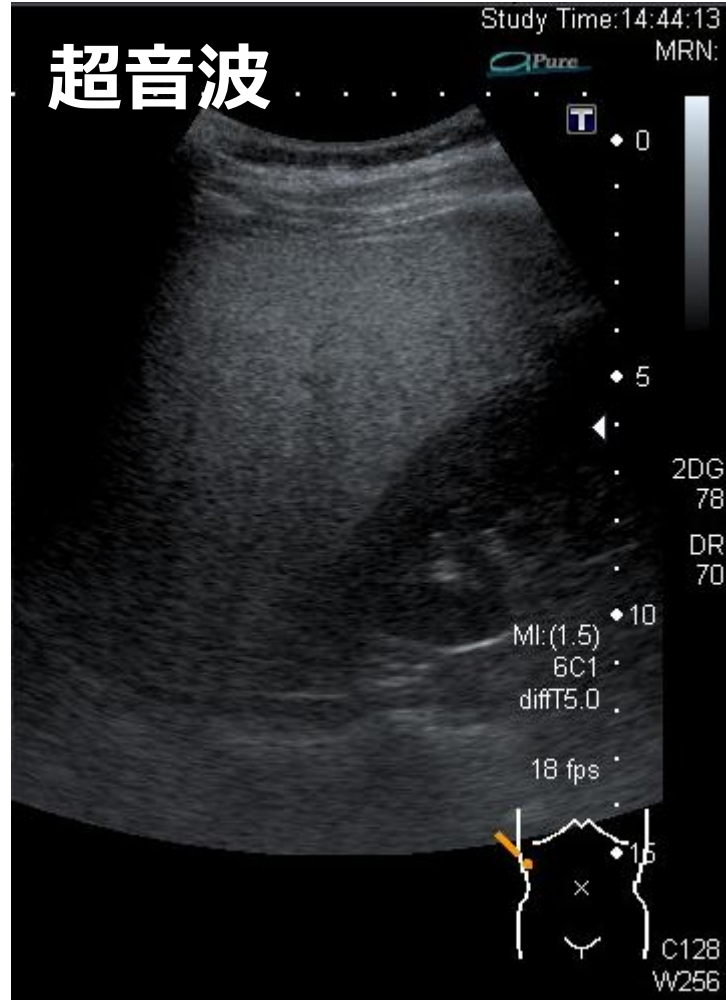
2. 脂肪肝

脂肪肝

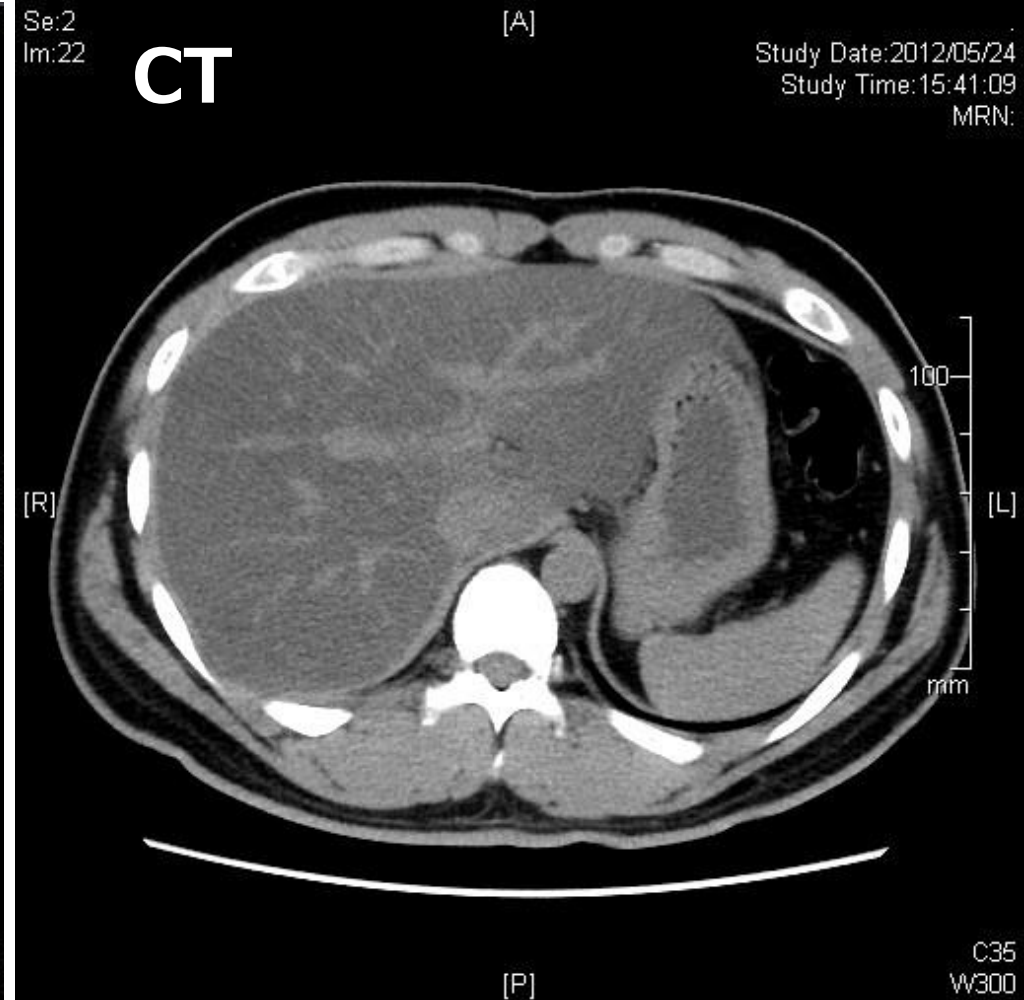
腹腔鏡



超音波



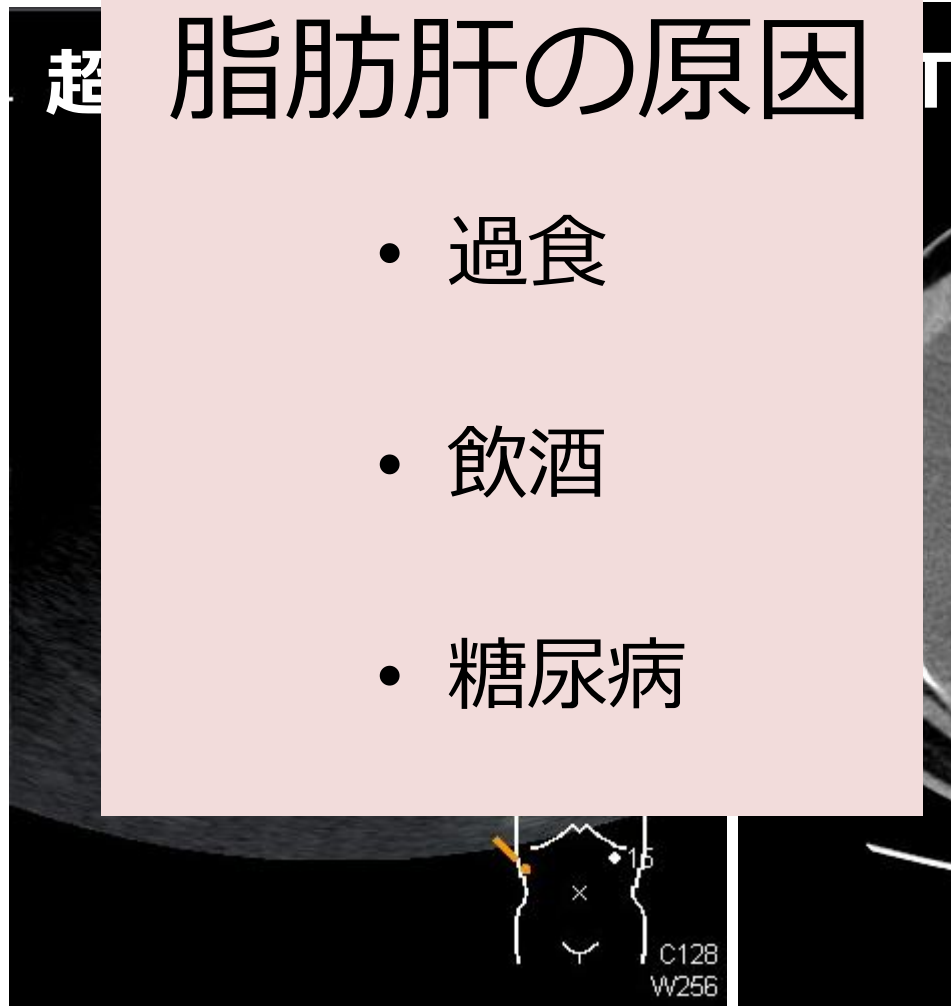
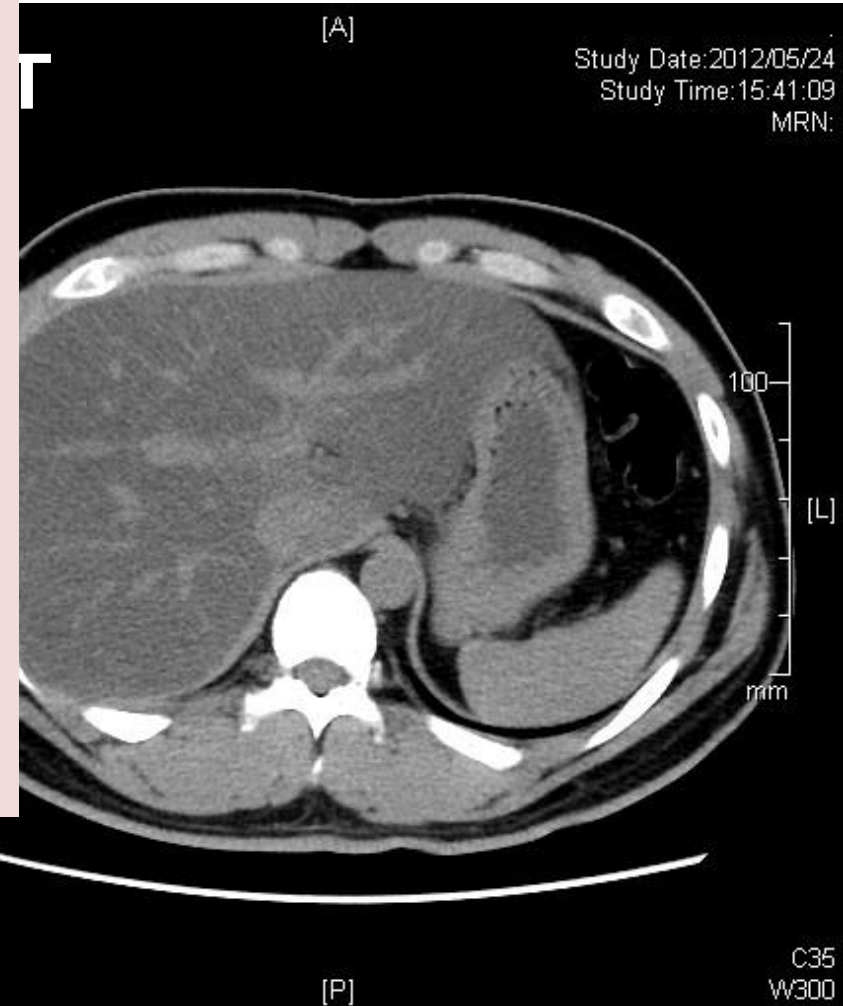
CT



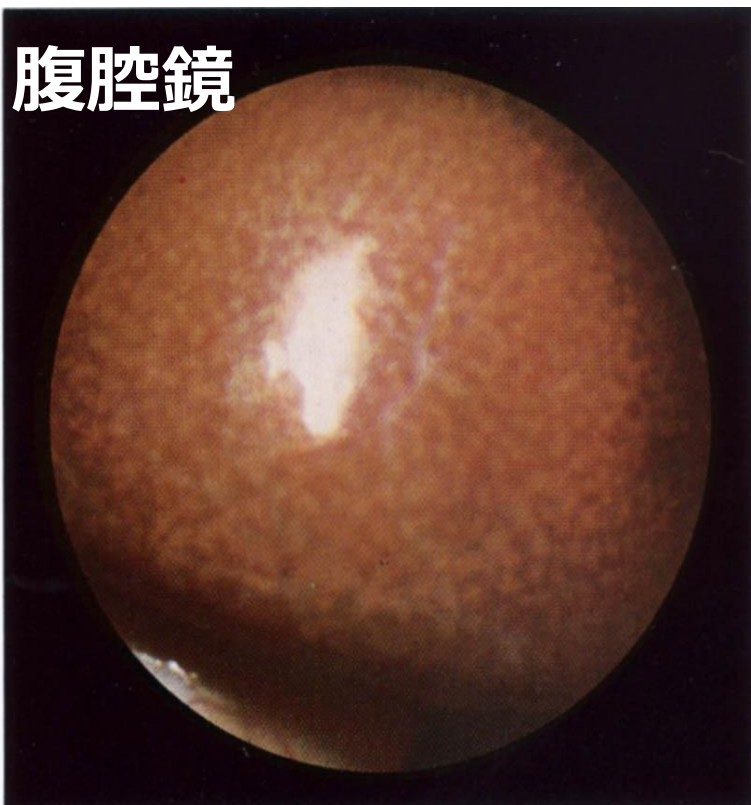
脂肪肝

脂肪肝の原因

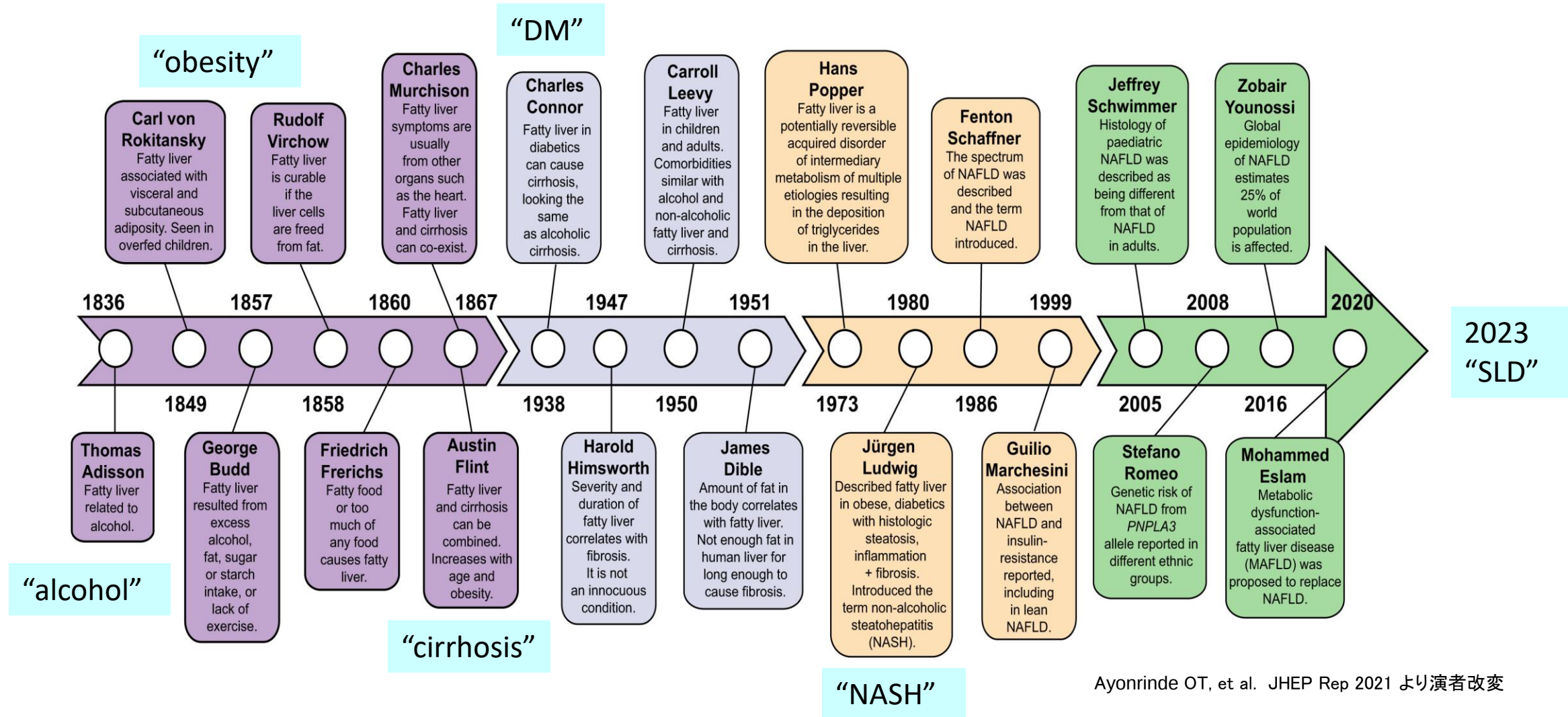
- 過食
- 飲酒
- 糖尿病



腹腔鏡

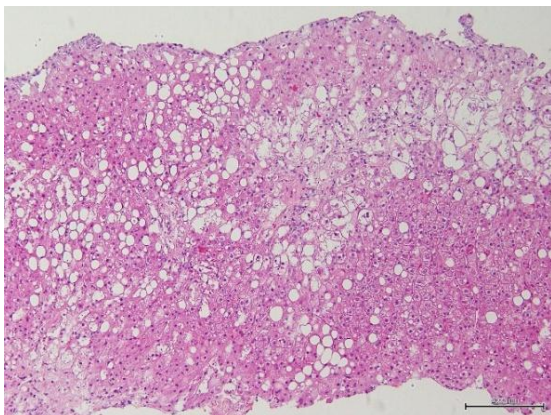
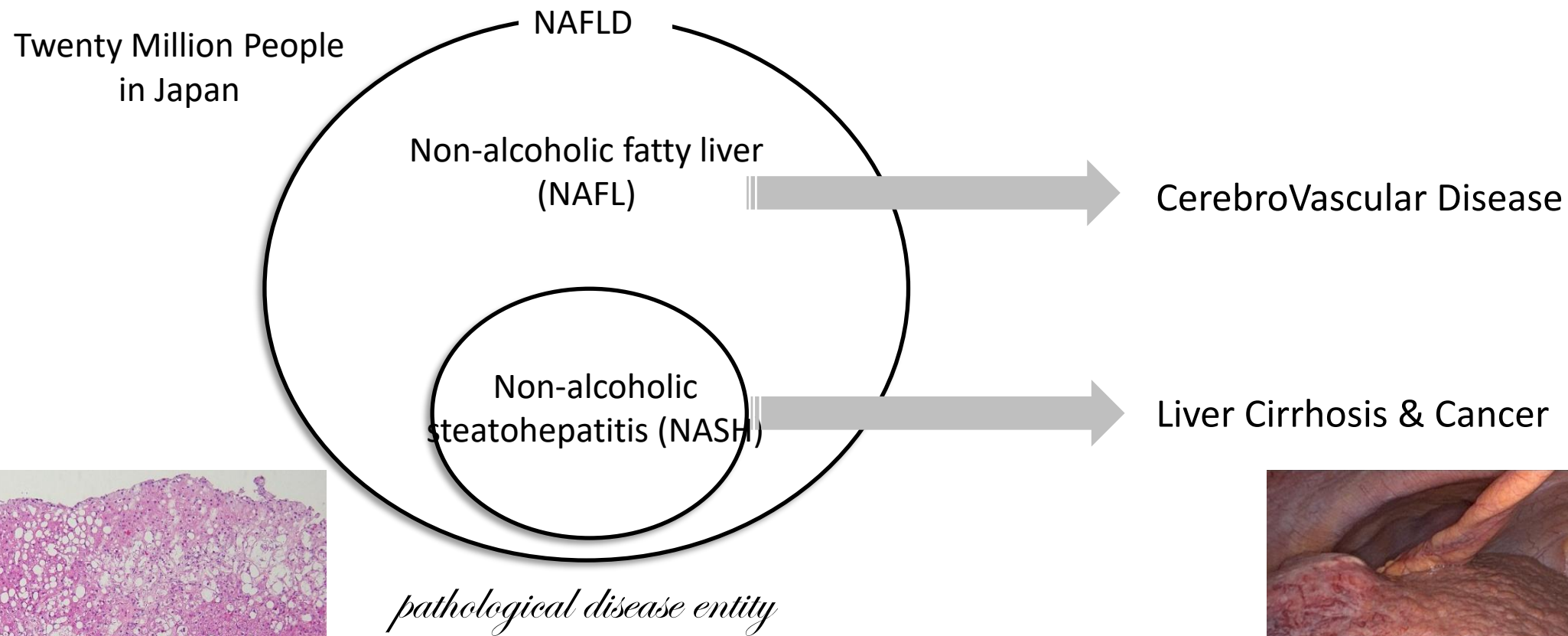


脂肪肝の変遷



Ayonrinde OT, et al. JHEP Rep 2021 より演者改変

NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) とNASH (非アルコール性脂肪肝炎)



Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis.
Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.
Mayo Clinic proc 1980; 55: 434-438



NAFLD/NASHの疫学

NAFLD

16.6億人
(有病率32.16%)

NASH

2.7億人
(有病率5.27%)

NAFLD

2260万人
(有病率17.9%)

NASH

370万人
(有病率3.0%)

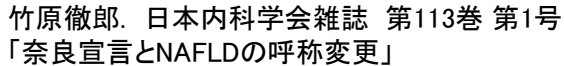


Younossi ZM, et al. Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347.



Estes C, et al. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):896–904.

A collage of logos for various international gastroenterology and hepatology associations. The logos are arranged in a grid-like fashion, featuring a variety of colors and symbols. Some logos include text in multiple languages, such as "Svensk Gastroenterologisk Förening" and "Societatea de Gastroenterologia del Uruguay". The logos represent a wide range of professional organizations in the field of gastroenterology and hepatology.



脂肪性肝疾患の日本語病名

< 日本語病名 >

- Steatotic Liver Disease (SLD) : 脂肪性肝疾患
- Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) : 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
- Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH) : 代謝機能障害関連脂肪肝炎
- Alcohol Associated (Related) Liver Disease (ALD) : アルコール関連肝疾患
- MetALD : 代謝機能障害アルコール関連肝疾患
- Cryptogenic Steatotic Liver Disease : 成因不明脂肪性肝疾患
- Specific Aetiology Steatotic Liver Disease : 特定成因脂肪性肝疾患

日本肝臓学会HP https://dx-mice.jp/jsh_cms/files/info/1712/20240822_oshirase982.pdf

Steatotic liver disease
画像や生検で脂肪肝を認める

Cardiometabolic 基準に該当

心代謝危険因子
Cardiometabolic 基準

- ①BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ (アジア) or 腹囲 $> 94 \text{ cm}$ (男)、 $> 80 \text{ cm}$ (女)
- ②空腹時血糖値 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ or 食後2時間血糖値 $\geq 140 \text{ mg/dl}$ or HbA1c $\geq 5.7\%$ or 2型糖尿病
- ③血圧 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ or 高血圧治療
- ④中性脂肪 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ or 脂質異常症治療
- ⑤HDL-chol $\leq 40 \text{ mg/dl}$ (男)、 $\leq 50 \text{ mg/dl}$ (女) or 脂質異常症治療

代謝機能障害関連
脂肪性肝疾患

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

組織で炎症やバルーニングを認めれば
if inflammation and ballooning on histology

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)

代謝機能障害関連
脂肪肝炎

現在(過去)アルコール摂取量
男性30g/day超 女性20g/day超

アルコール量
男性60g/day超 女性50g/day超

MetALD
(20-50 g/day in women and 30-60 g/day in men)

代謝機能障害
アルコール関連肝疾患

Alcohol-related liver disease (ALD)
($> 50 \text{ g/day}$ in women and $> 60 \text{ g/day}$ in men)

アルコール
関連肝疾患

他の脂肪肝の原因

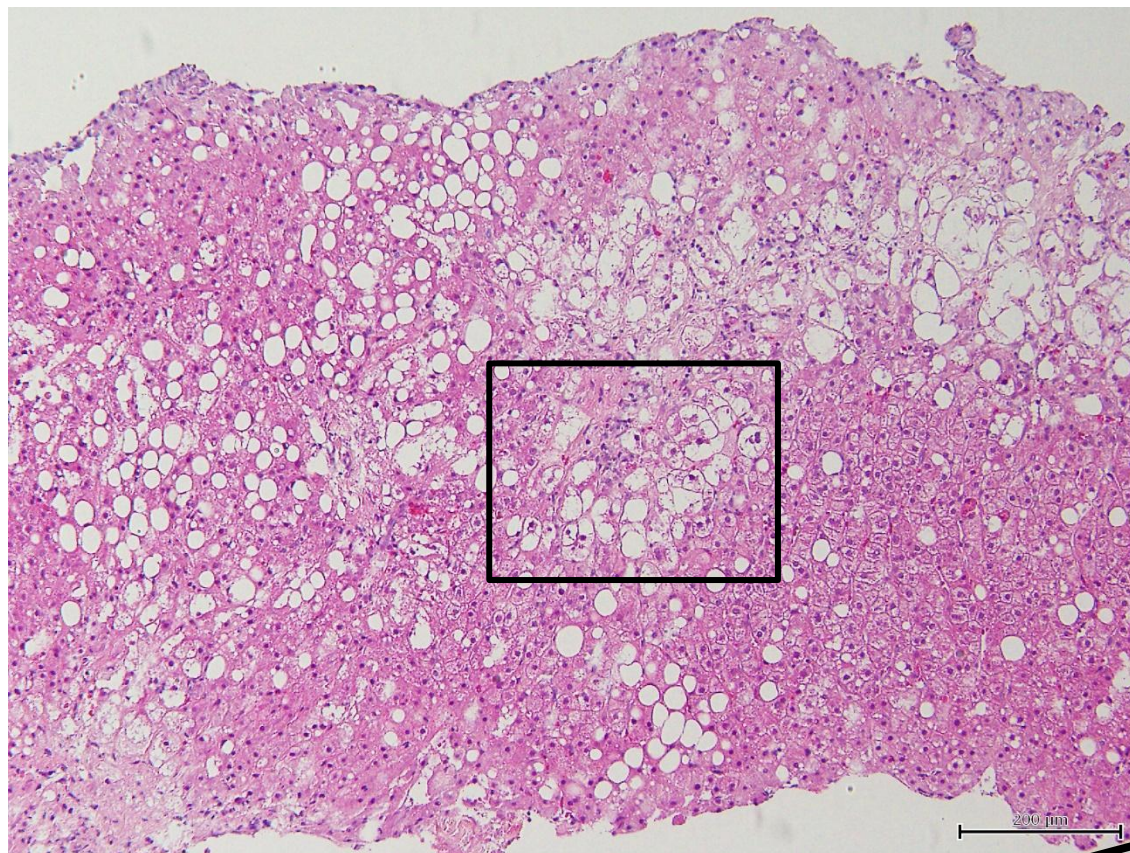
- ・薬物性肝障害
- ・単一遺伝子疾患
- ・複合要因

Cryptogenic SLD
成因不明脂肪性
肝疾患

肝生検



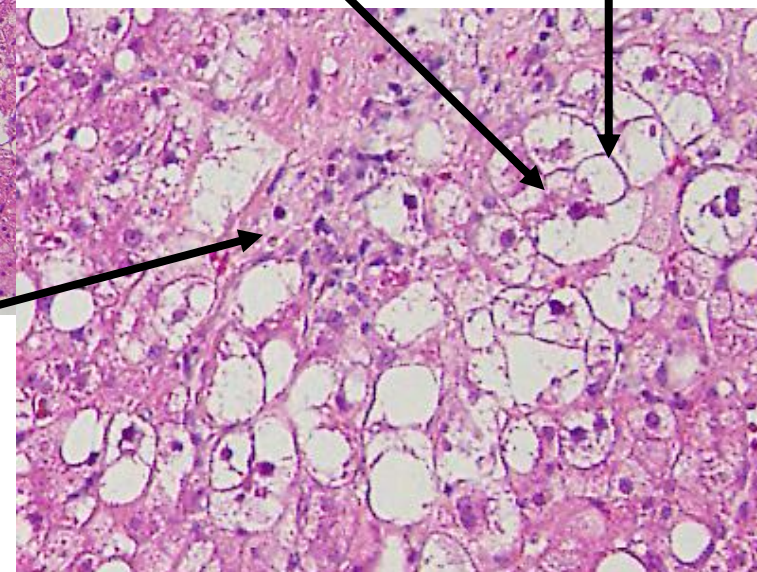
肝細胞の脂肪化



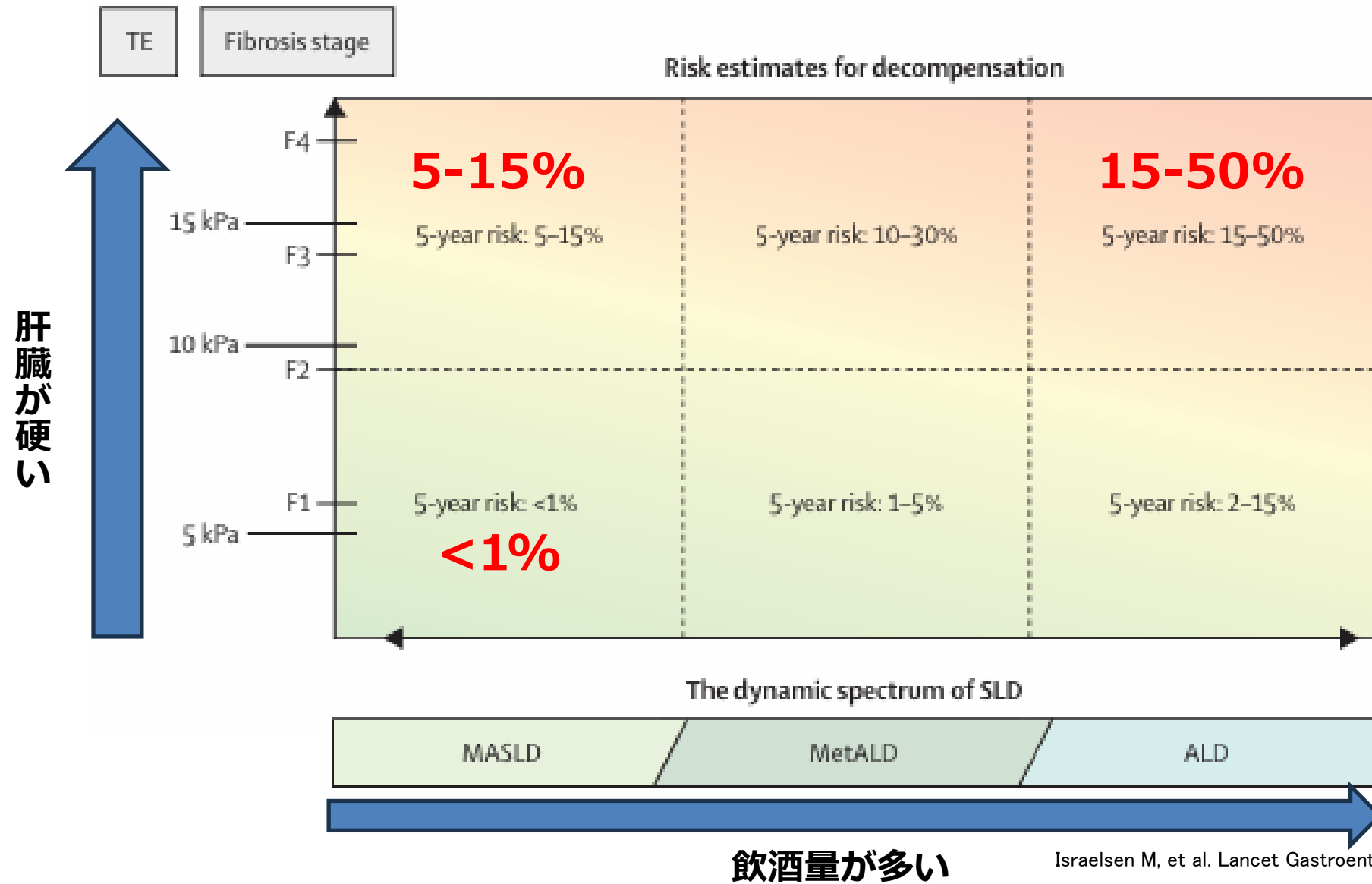
リンパ球浸潤

Matteoni分類: Type 4
NAS score total 5 (肝脂肪化: 2点、
小葉内炎症: 1点、肝細胞風船様変化: 2点)

ballooning
Mallory-Denk body



脂肪肝における非代償性肝疾患発症リスク



Israelsen M, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Mar;9(3):218-228.

肝生検以外の線維化評価法（血液）

線維化マーカー＊

＊ 同時測定した場合は主たるもののみ算定

ヒアルロン酸

IV型コラーゲン

IV型コラーゲン7S

PⅢP（プロコラーゲンⅢペプチド）

Mac-2結合蛋白踏査就職異性体（M2BPGi）

オートタキシン

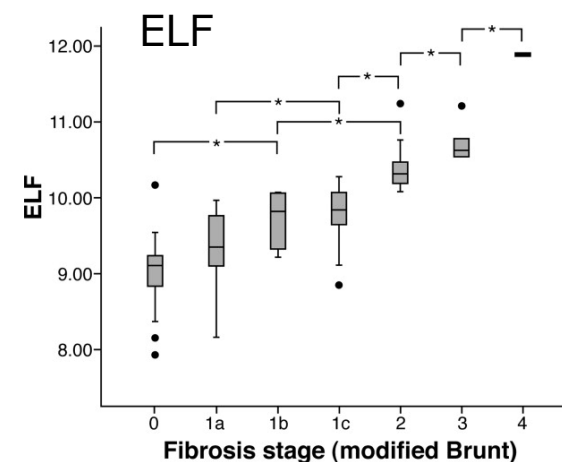
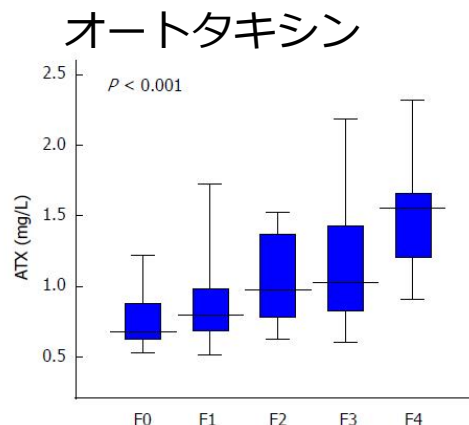
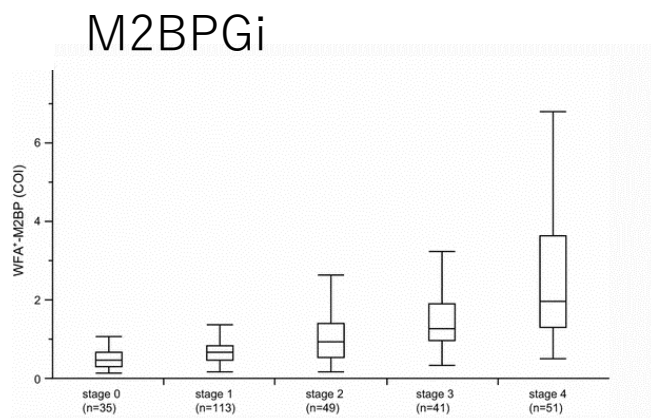
ELFスコア（Enhanced liver fibrosis score）

ヒアルロン酸(HA)、 PⅢP、TIMP-1という線維症に関連した3つのマーカーの測定値から算出

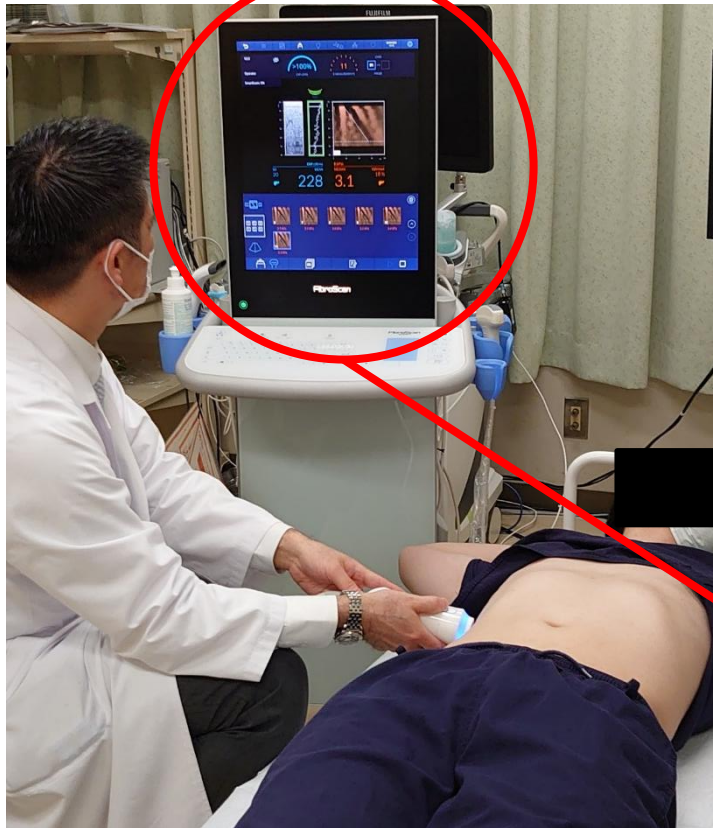
血小板数

忘れてはならないマーカー

$$2.278 + 0.851 \ln(\text{HA}) + 0.751 \ln(\text{PIIINP}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1})$$



肝線維化・脂肪化の評価



肝線維化

VCTE (Vibration-Controlled Transient Elastography)

- ・ 8 kPa以下では肝線維化が進行している可能性は低い
- ・ 12-15 kPa以上では肝線維化が進行している可能性がある

肝脂肪化

CAP (Controlled Attenuation Parameter)

- ・ 275 dB/m以上では、90%以上の感度で脂肪肝を検出

FIB-4インデックス

フィブフォー インデックス

$$\text{FIB-4 index} = \text{年齢 (歳)} \times \text{AST (U/L)} / \text{血小板数 (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

FIB-4 indexの計算

算出方法

年齢		歳
AST		IU/L
ALT		IU/L
血小板数		万/ μ L

あなたの FIB-4 は

計算結果

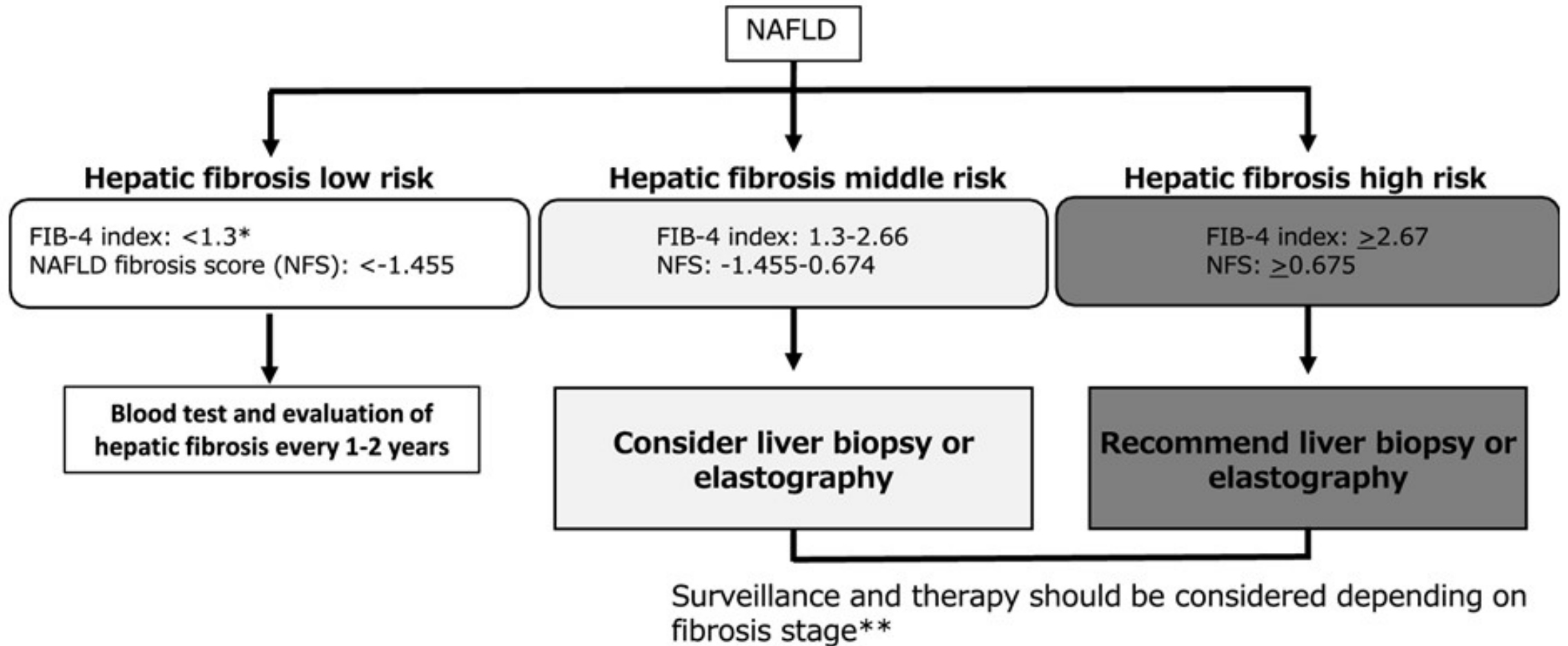
小数点第3位で四捨五入

Fib-4 index < 1.30
 $1.30 \leq \text{FIB-4 index} \leq 2.66$
 $2.67 < \text{FIB-4 index}$

線維化の低リスク群
線維化中リスク群
線維化高リスク群

日本肝臓学会HP <https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/eapharma.html>

NAFLD/NASH (MASLD/MASH) ガイドライン



Hepatol Res. 2021 Oct;51(10):1013–1025.

日本肝臓学会・日本糖尿病学会共同声明

日本肝臓学会 理事長 竹原徹郎

日本糖尿病学会 理事長 植木浩二郎

わが国における糖尿病患者の死因の第1位は悪性新生物であり、近年その割合は増加の一途をたどっている。日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会による調査報告によると、糖尿病罹患によって全がん罹患のリスクは、1.2倍になるとされ、臓器別では、肝臓 1.97倍、膵臓 1.85倍、大腸癌 1.4倍の順にリスクが高い事が報告された。現在、悪性新生物は、糖尿病外来において注意すべき合併疾患と見なされている。

既に述べたように肝臓癌は、糖尿病で増加する主要ながんの1つであり、2001年～2010年の糖尿病患者の死因調査では、臓器別で肺癌に次いで第2位であった。近年、ウイルス肝炎を合併しない肝細胞癌が急増しており、背景に肥満・糖尿病患者の増加があると考えられている。今後、糖尿病外来診療において、肥満関連肝障害およびそれを母体とした肝細胞癌の発生は、注意を払うべき合併疾患となりうる。

糖尿病外来における肝臓癌の発生実態の調査、糖尿病外来における肝臓癌高危険群の同定を目的とし、日本肝臓学会と日本糖尿病学会は2012年より合同で委員会を設置し、糖尿病外来における肝細胞癌発生の実態調査を行ってきた。

日本肝臓学会・日本糖尿病学会共同声明

日本肝臓学会 理事長 竹原徹郎

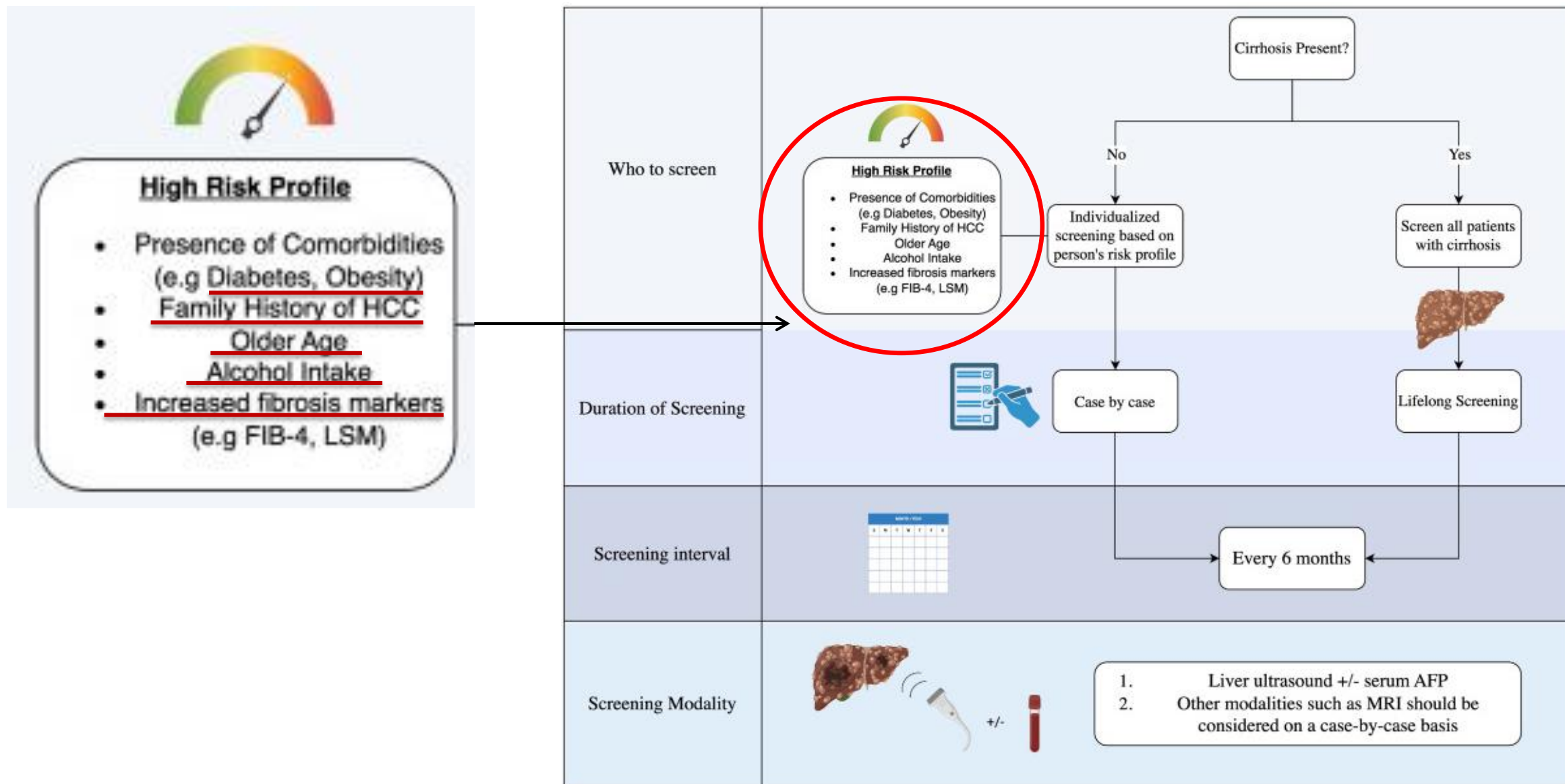
日本糖尿病学会 理事長 植木浩二郎

続き

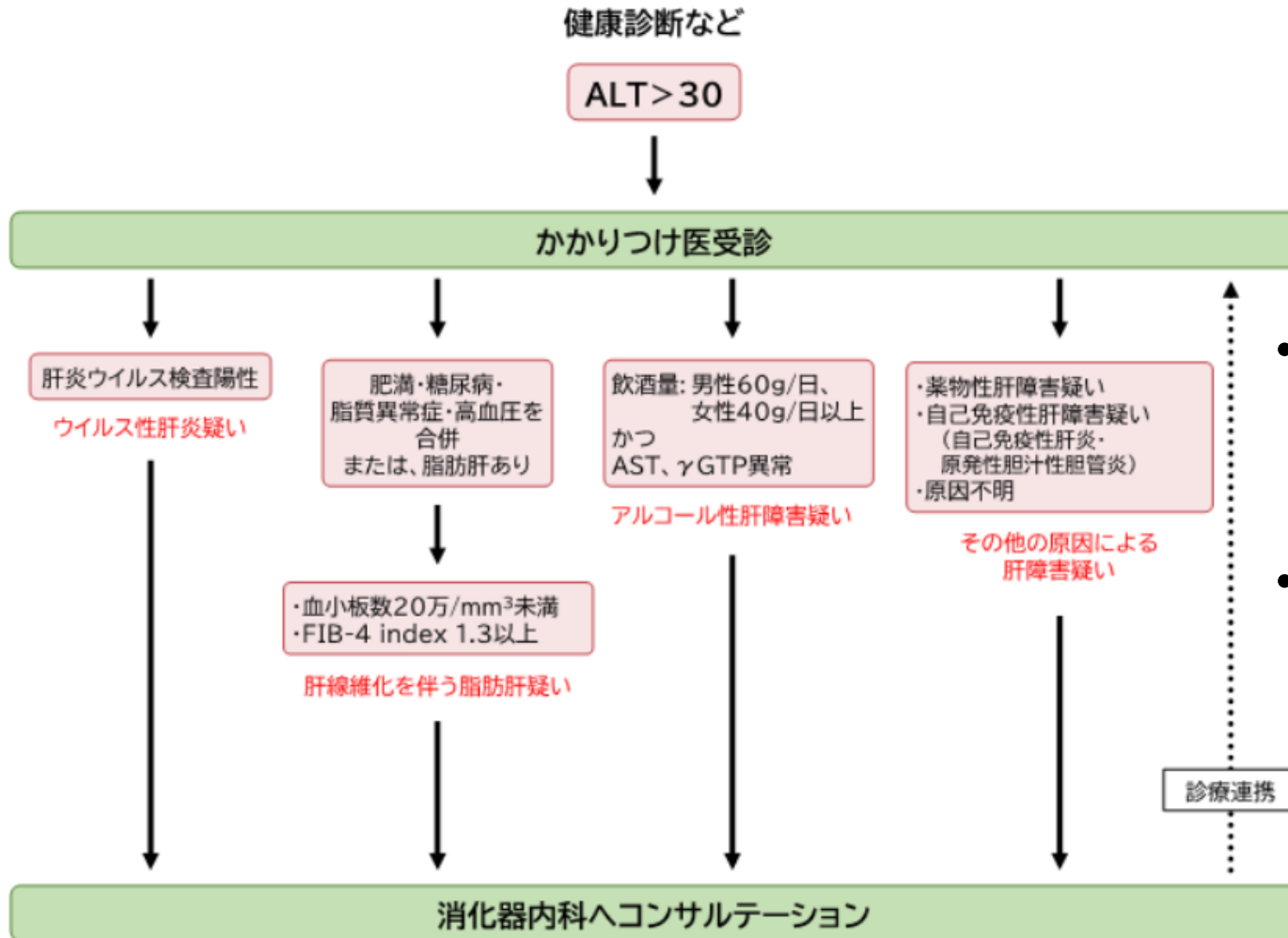
糖尿病学会・肝臓学会双方の研修指定病院において通院歴のある 2 型糖尿病患者のうち、通院中に肝臓を発症したものを調査した。結果、糖尿病患者における肝臓の発生率は、年 0.1%程度であることが判明した。肝臓発症の危険因子について分析したところ、FIB-4インデックスと呼ばれる肝臓の線維化を示す指標がリスク評価に極めて有効である事が判明した。有意な肝臓線維化を示す 2.67 以上で年発症率 0.6%、肝硬変を示唆する 3.5 以上で 1.0% の高危険群を囲い込むことができる。FIB-4インデックスは、年齢、AST、ALT、血小板という日常臨床で用いられる項目のみで構成されており、日本肝臓学会のホームページでも計算が可能である。また、一部の施設では、電子カルテ上で自動計算が行われている。

なお、この調査の結果は、日本消化器病学会欧文誌である Journal of Gastroenterology に掲載されている。

MASLD患者のHCCスクリーニング



奈良宣言



- かかりつけ医と専門医の診療連携による
肝疾患の早期発見・早期治療につなげる
ことを目的としています。
- 最近、特に生活習慣病を基盤とする、
脂肪肝などが進行して肝硬変や肝がん
に至ることも増えており、注意が必要です。

わが国における血清ALT値基準値上限

標準的な健診・保健指導 プログラム: 厚生労働省保険局

令和6年度版 (令和5年5月8日)

保健指導判定値: **31 U/L**

受診勧奨判定値: 51 U/L

日本消化器病学会 肝機能研究班: 平成18年12月20日 世話人: 井廻 道夫

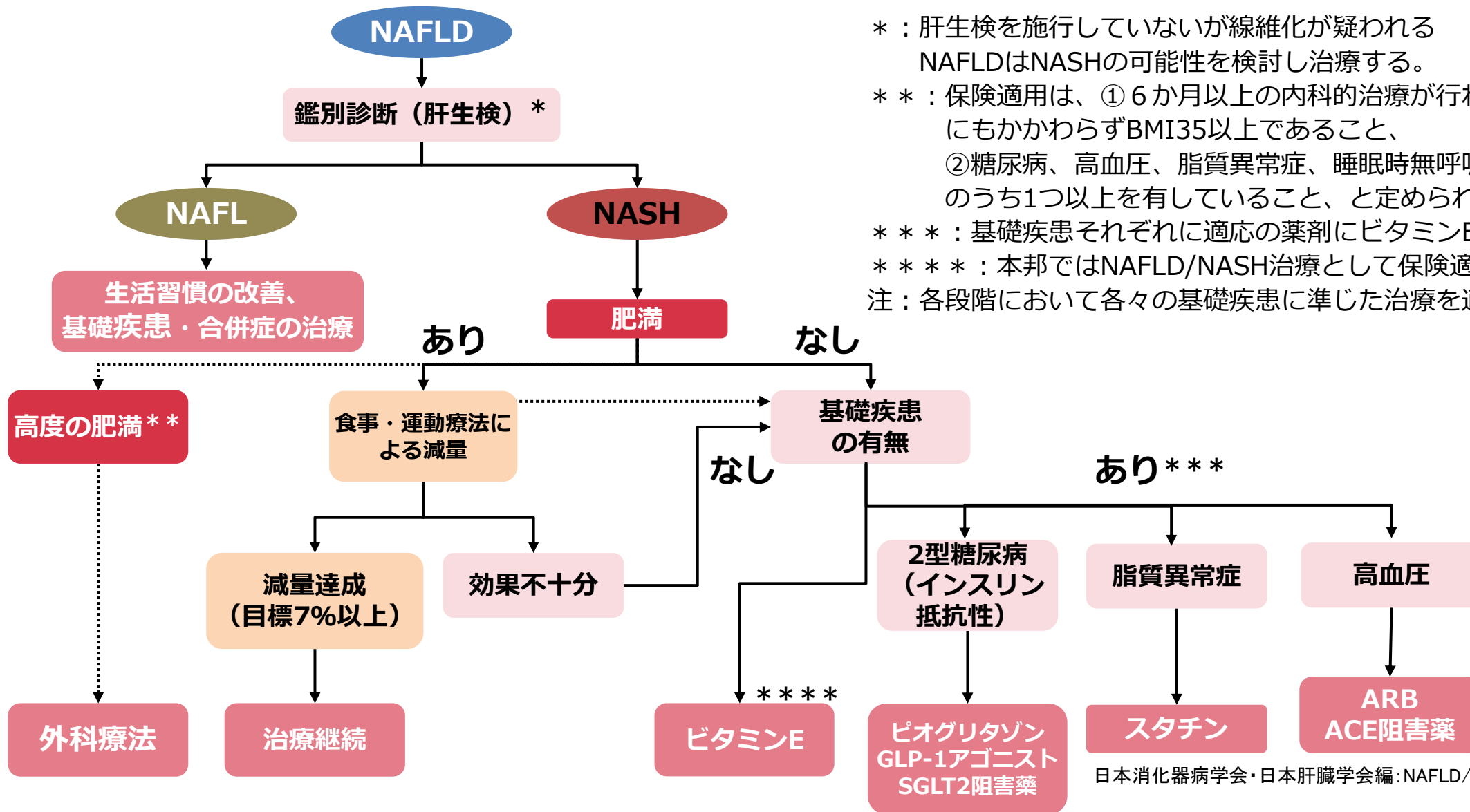
・成人の基準値上限: AST 30 U/L, ALT 25 U/L

	情報提供	受診勧奨
AST: U/L	> 30	> 50
ALT: U/L	> 30	> 50
g-GTP: U/L	> 50	> 100

日本人間ドック学会 2023年度判定区分表

	異常なし	軽度異常	要再検査・ 生活改善	要精密検査・ 治療
AST: U/L	≤ 30	31~35	36~50	> 51
ALT: U/L	≤ 30	31~40	41~50	> 51
γ -GTP: U/L	≤ 50	51~80	81~100	> 101

MASLD/MASHの治療フローチャート



*：肝生検を施行していないが線維化が疑われる

NAFLDはNASHの可能性を検討し治療する。

**：保険適用は、①6か月以上の内科的治療が行われているにもかかわらずBMI35以上であること、

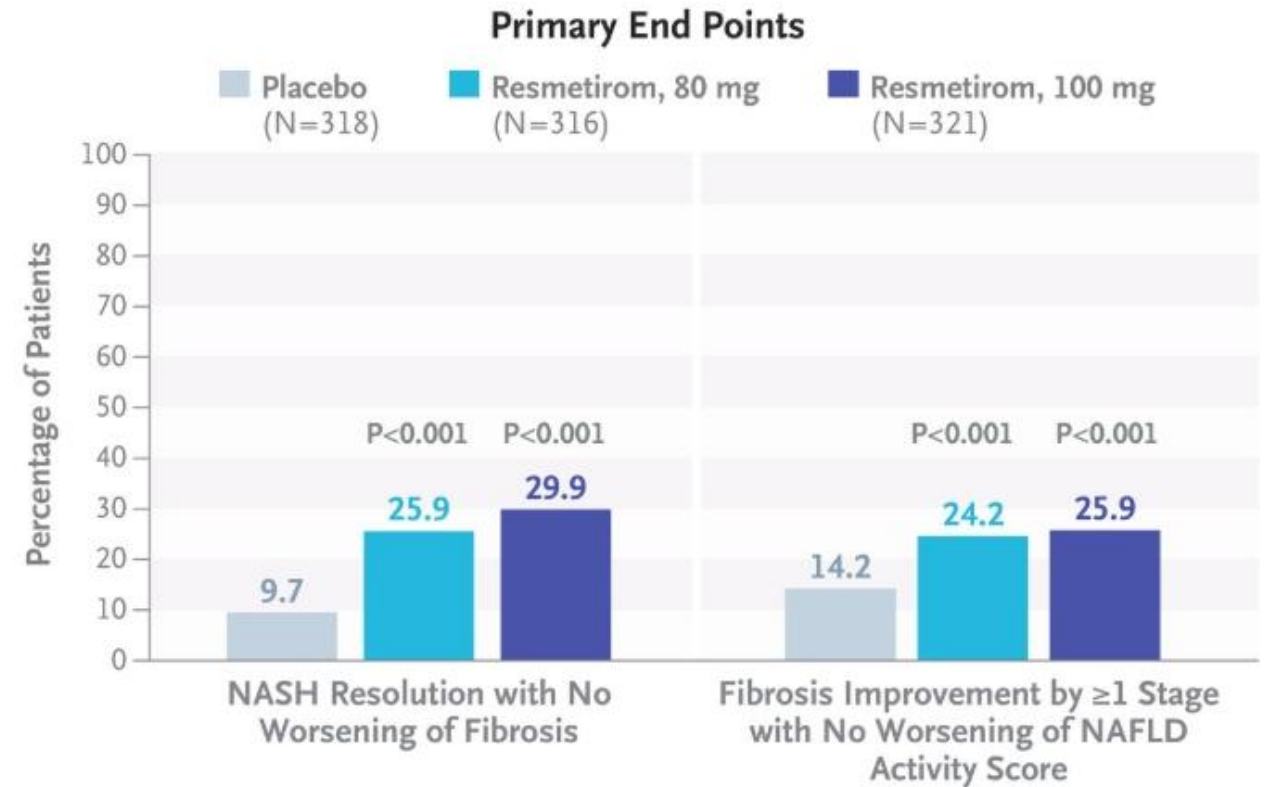
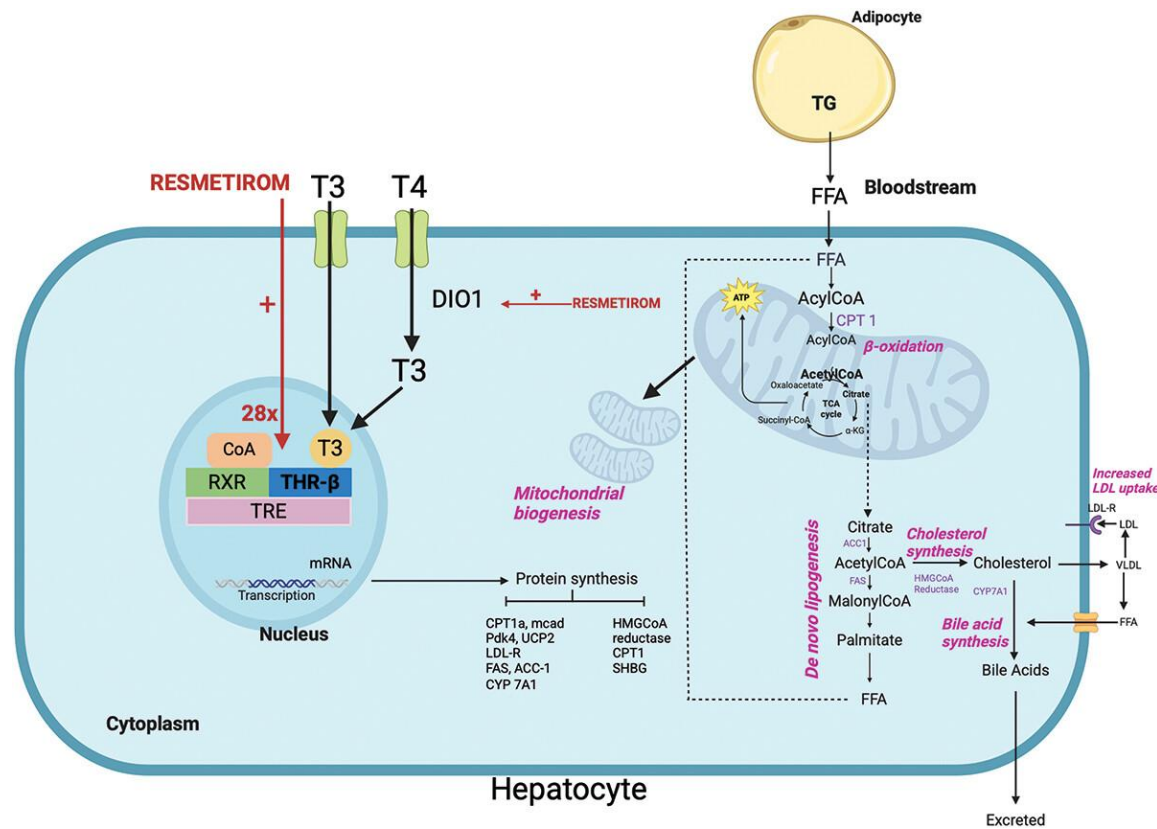
②糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を有していること、と定められている。

***：基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する。

****：本邦ではNAFLD/NASH治療として保険適用にはなっていない。

注：各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する。

Resmetirom: thyroid hormone receptor β agonist

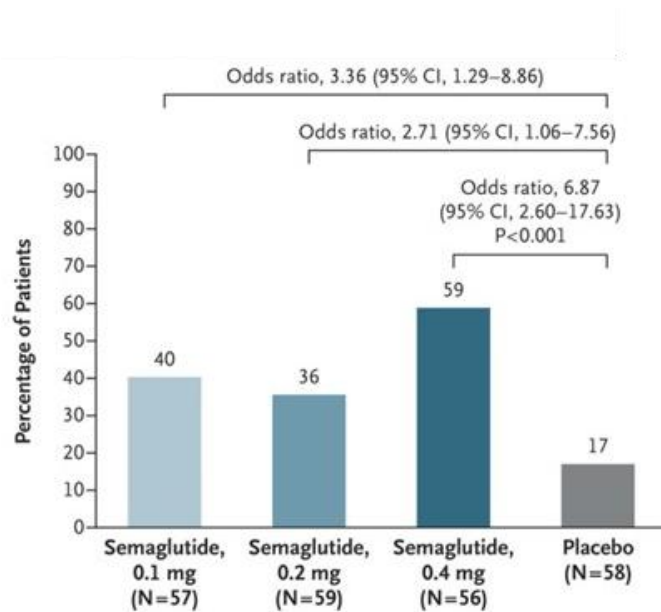


Harrison SA, et al. N Engl J Med. 2024 Feb 8;390(6):497–509.

Phase 2 clinical trials of therapeutics for MASH with fibrosis

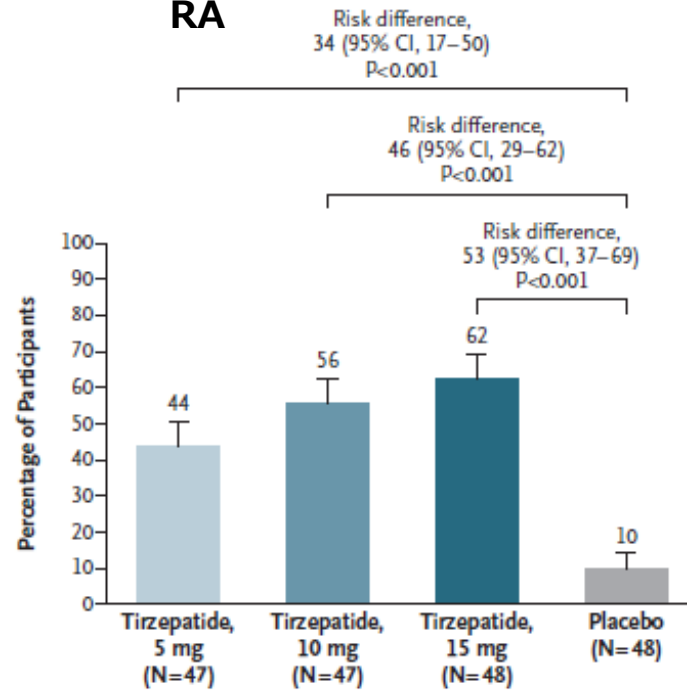
Resolution of MASH without worsening of fibrosis (primary end point)

GLP-1 RA



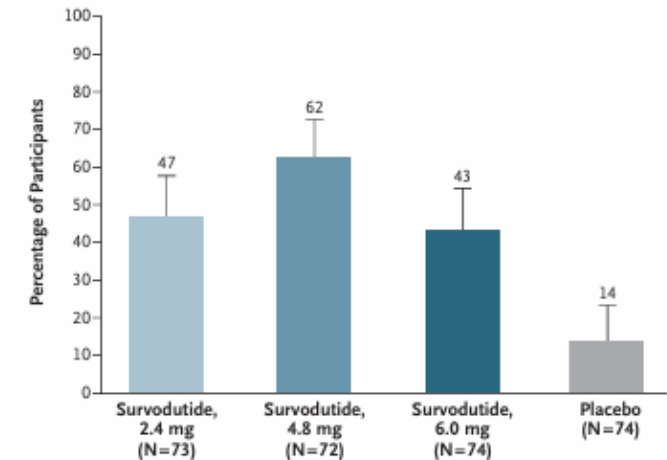
Newsome PN, et al.
N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113–1124.

GLP-1/GIP RA



Loomba R, et al.
N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):299–310.

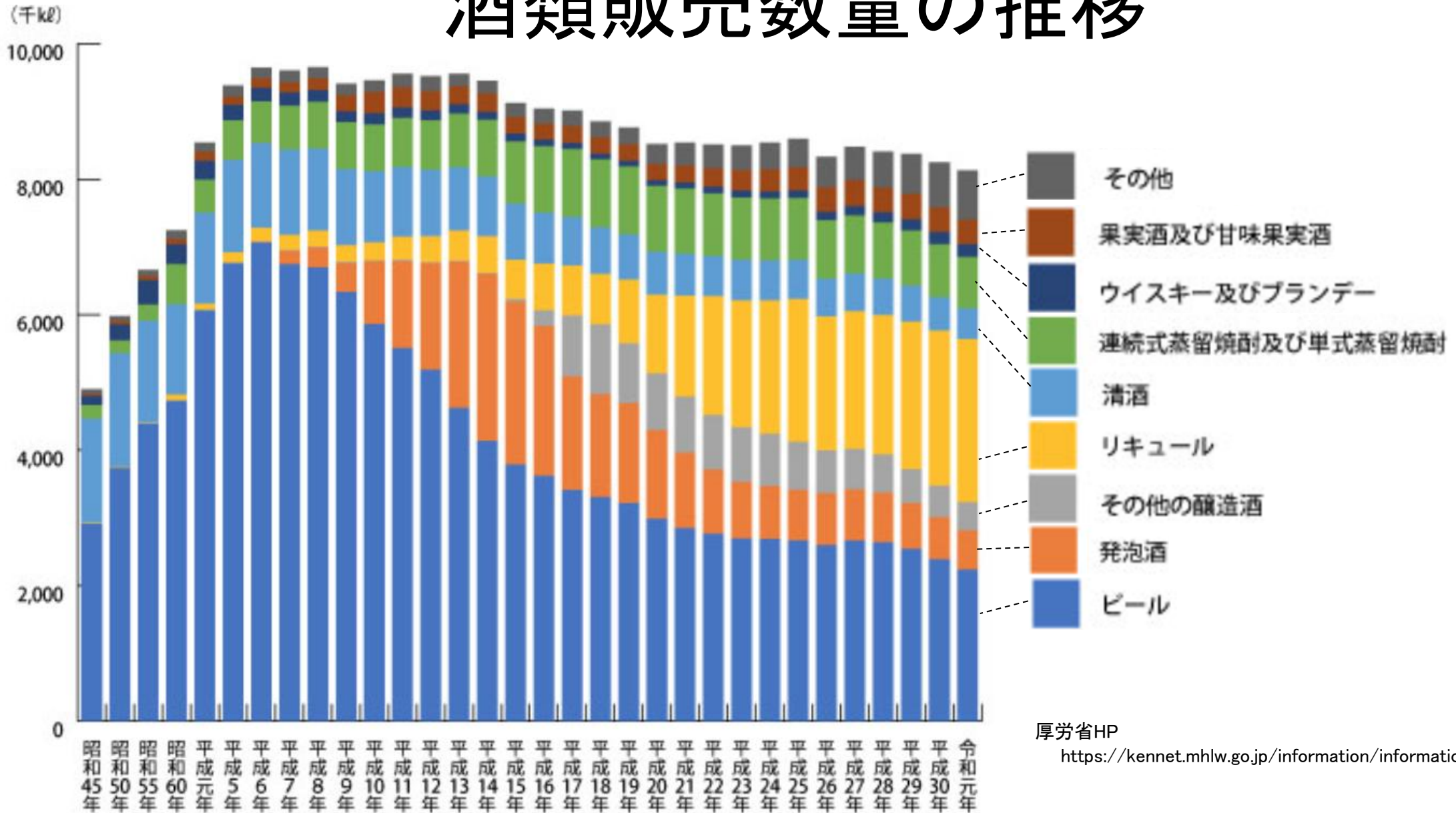
Glucagon/GLP-1 RA



Sanyal AJ, et al.
N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):311–319.

3. アルコール

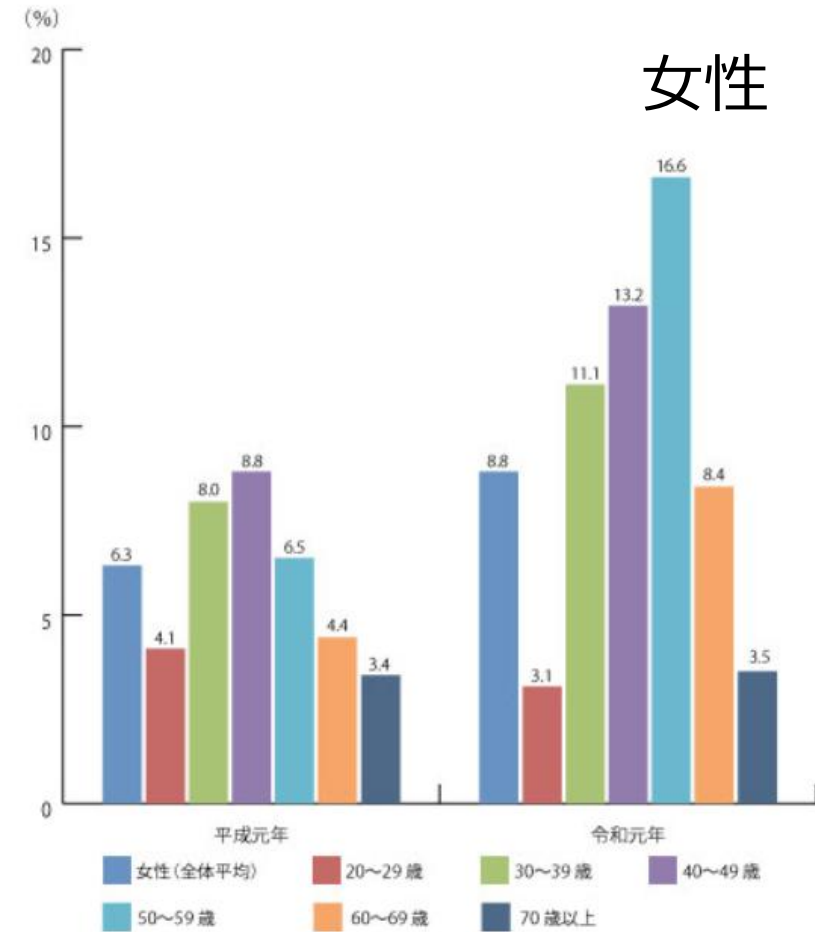
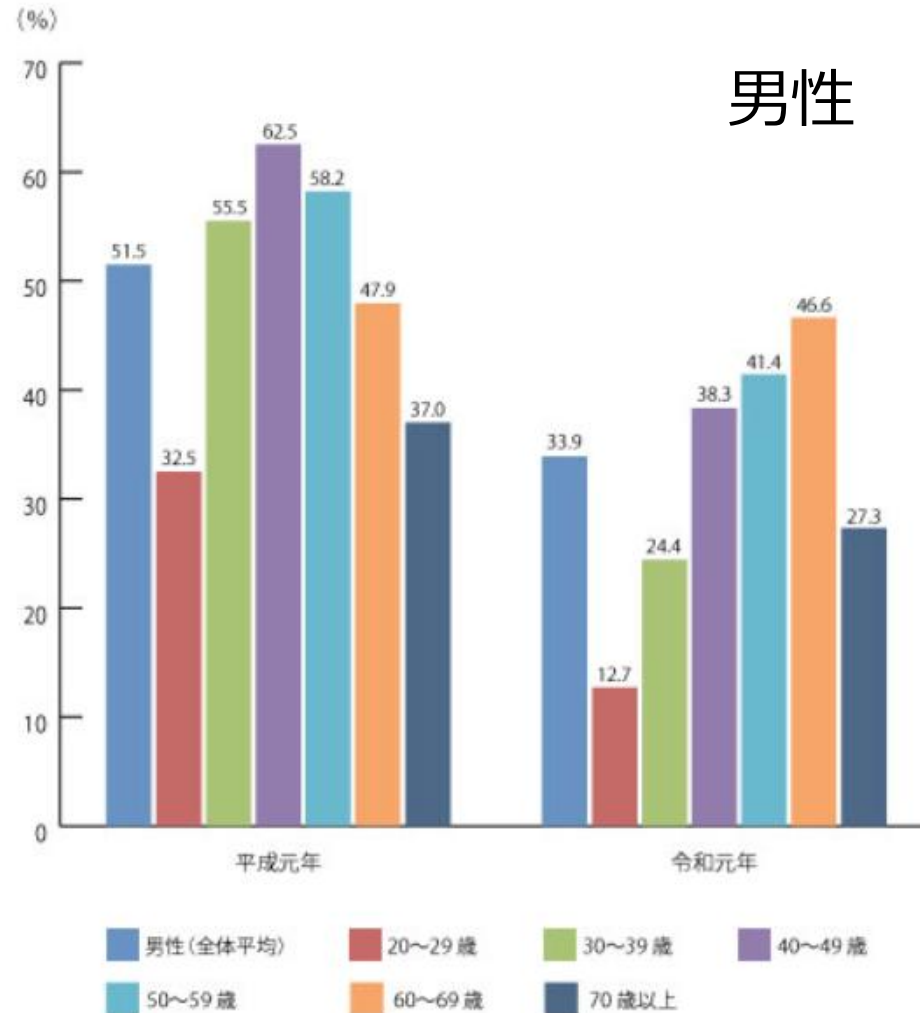
酒類販売数量の推移



厚労省HP

<https://kenet.mhlw.go.jp/information/information/alcohol/a-06-001>

年代別習慣飲酒率



厚労省HP <https://kenet.mhlw.go.jp/information/information/alcohol/a-06-001>

アルコール関連肝疾患の罹患数

アルコール関連肝疾患

5.9万人（1996年）→ 3.7万人（2017年）

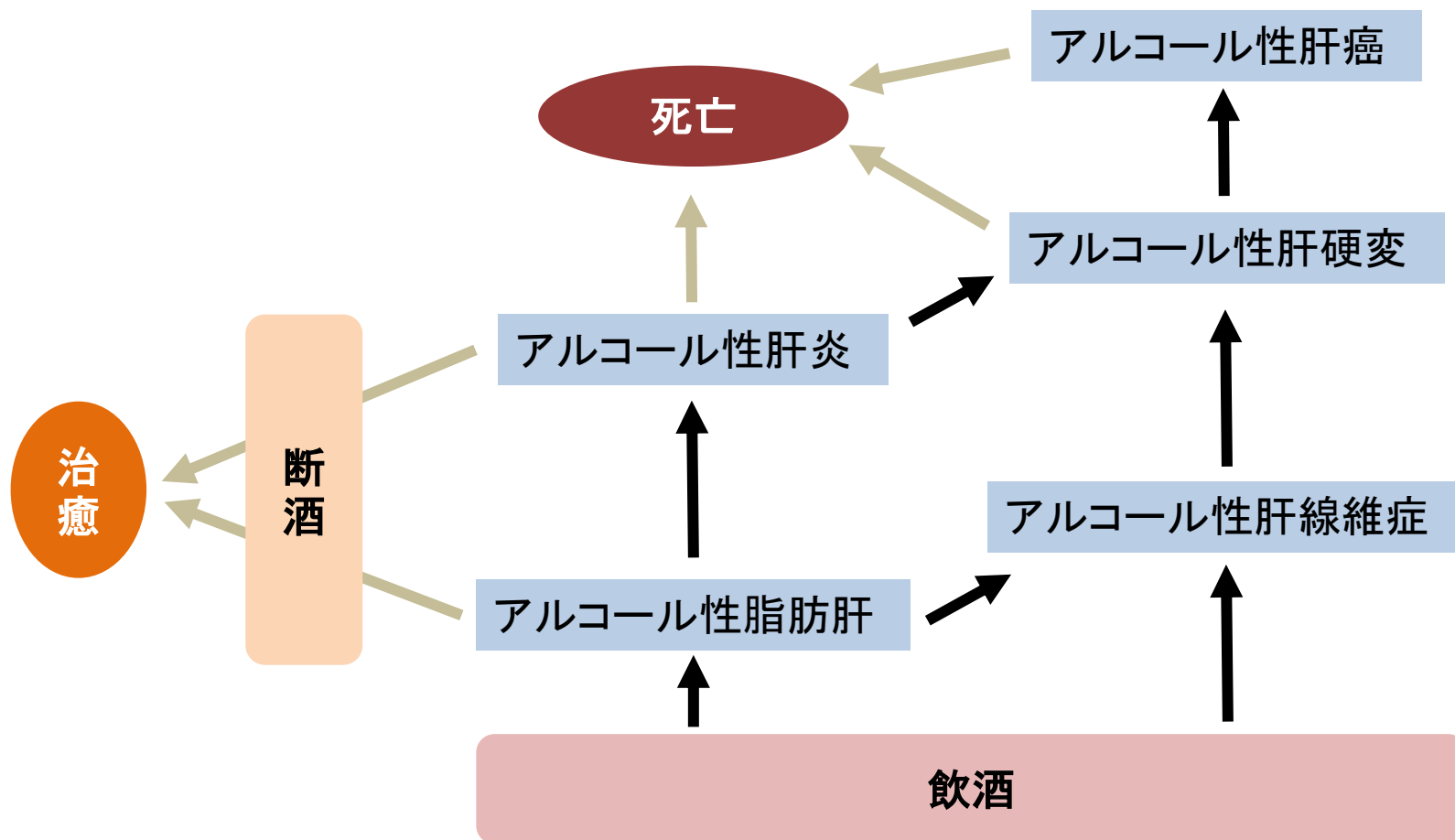
アルコール性の肝硬変

4,000人（1996年）→ 1.4万人（2017年）

 重症度からみたアルコール関連肝疾患患者の二極化が進んでいる

日本肝臓学会編 アルコール性肝障害診療ガイド2022

アルコール関連肝疾患の経過



生活習慣病のリスクを高める飲酒量

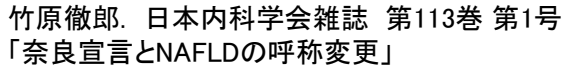
1日当たりの純アルコール摂取量が
男性40g以上、女性20g以上

種類							
		ビール	日本酒	焼酎	ウイスキー	ワイン	缶チューハイ
アルコール度数		5度	15度	25度	43度	14度	5度
純アルコール量	20g	中びん1本	1合	0.6合	ダブル1杯	グラス2杯	500mL缶 1缶
	30g	中びん1.5本	1.5合	1合	ダブル1.5杯	グラス3杯	500mL缶 1.5缶

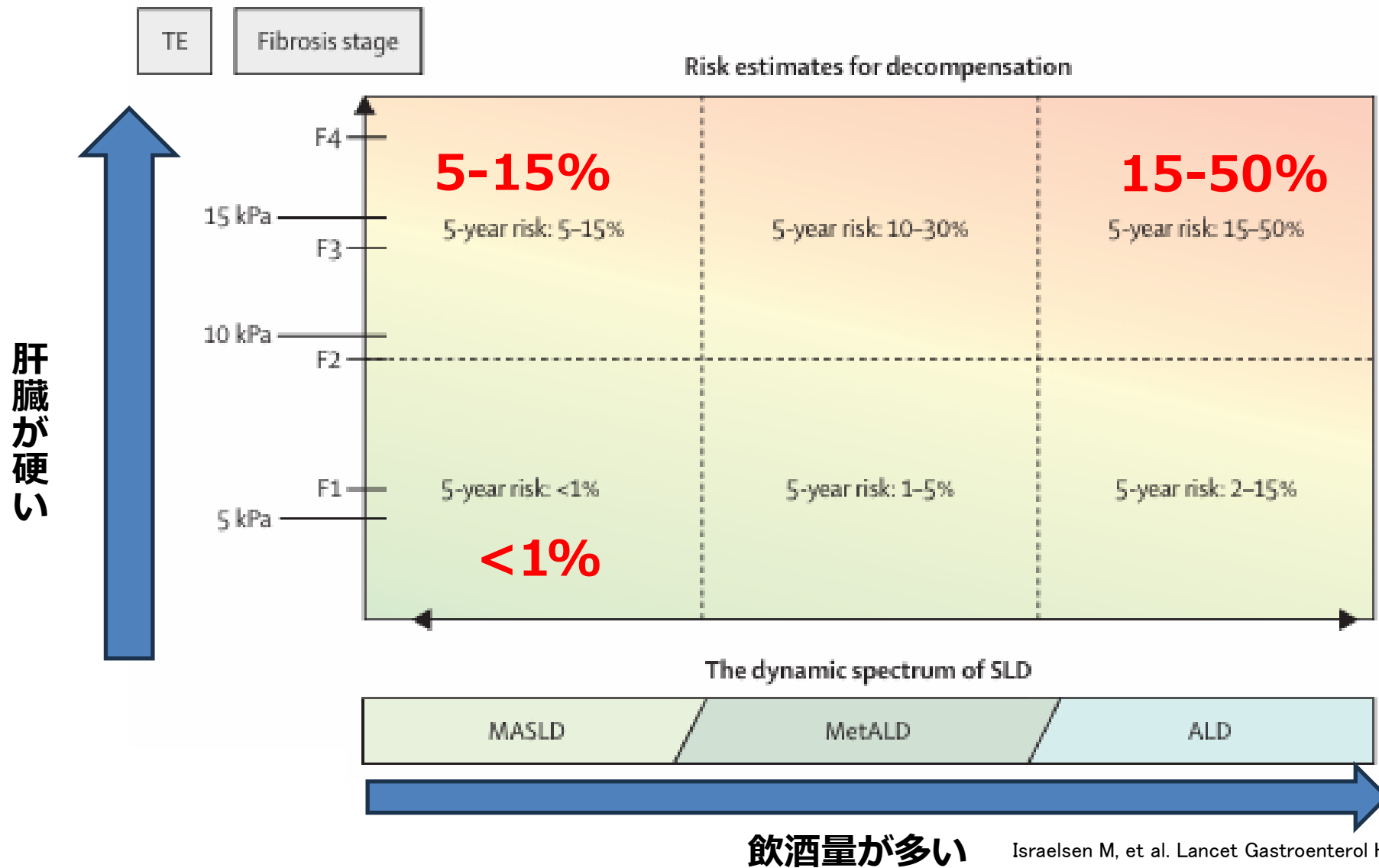
純アルコール量 (g) = お酒の量 (mL) × (アルコール度数/100) × 0.8 (アルコールの比重)

厚労省 健康に配慮した飲酒に関するガイドライン

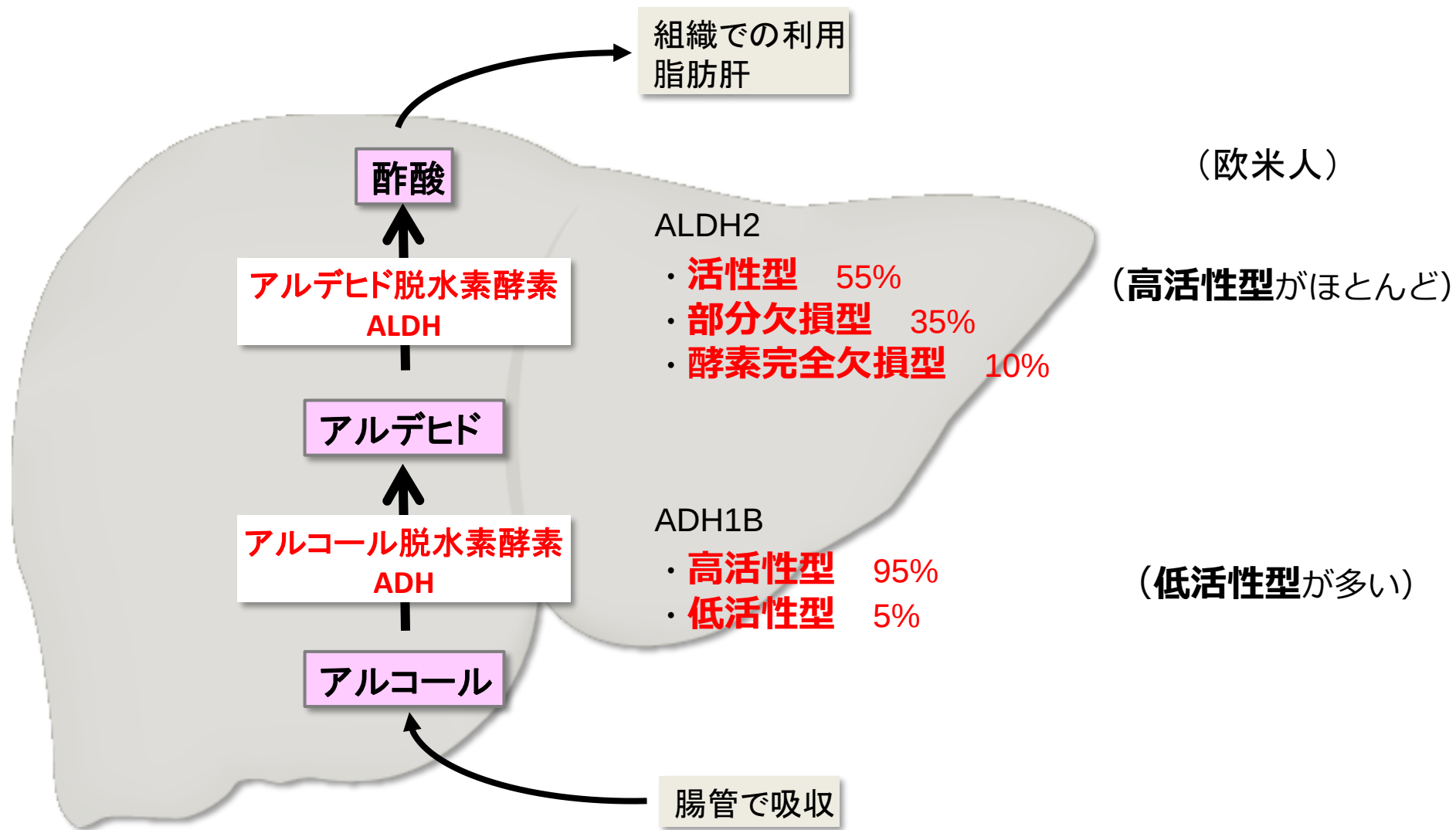
A collage of logos for various international gastroenterology and hepatology associations, including ALEH, AASLD, EASL, ASPC, ACG, AFEF, aga, AEEH, CAPEH, APF, ASGE, ASL, AGA, ESPGHAN, FLF, THE FORUM, NASPNGAN, ÖGGH, SASL, SGU, and VASLD.



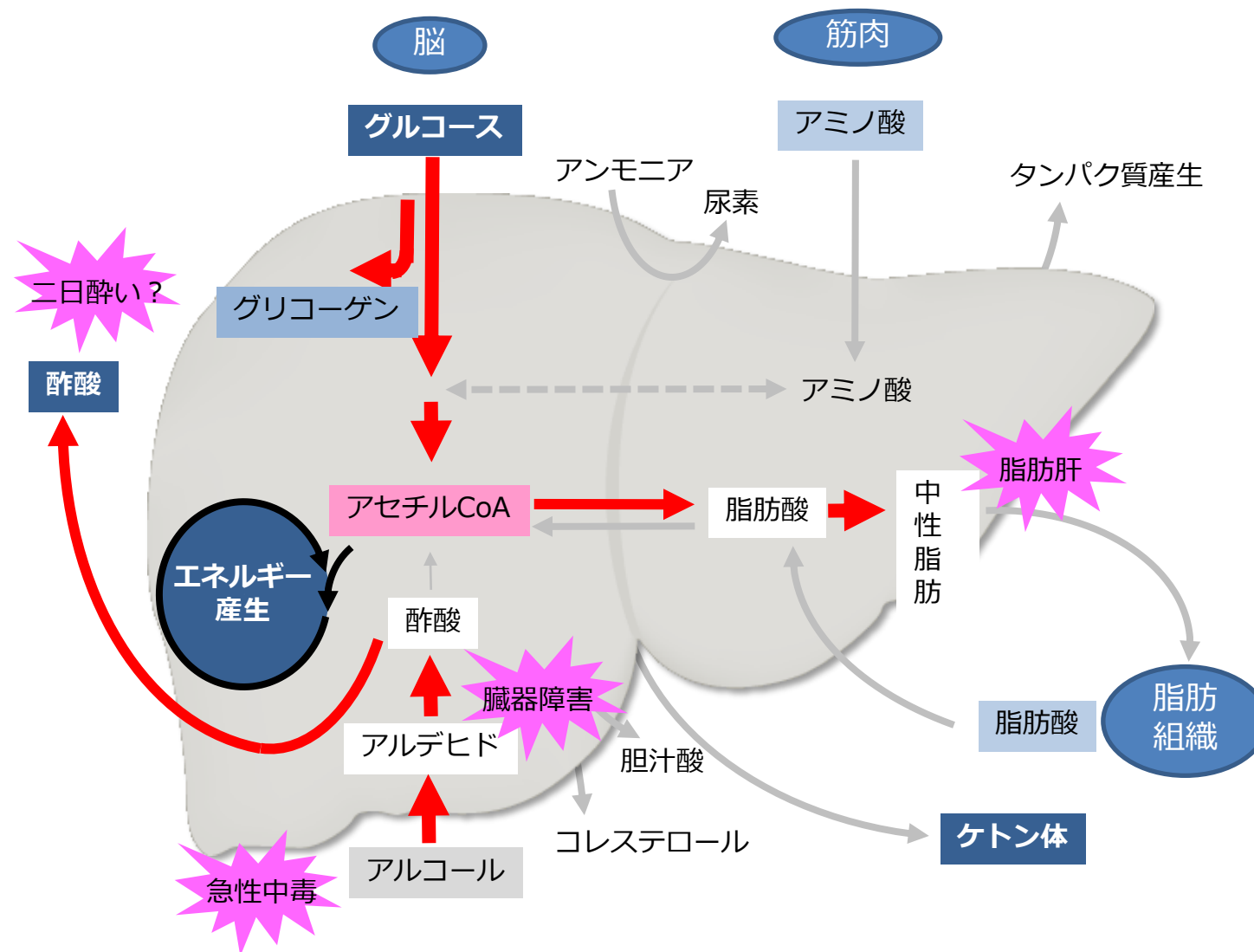
脂肪肝における非代償性肝疾患発症リスク



日本人はお酒に弱い



飲酒時の代謝



竹原徹郎「肝臓のはなし」中公新書 2022

飲酒量低減とハームリダクション

アルコール関連肝疾患ではアルコール使用障害を伴っていることが多い。

近年は「断酒」のみではなく「**飲酒量低減**」が治療の選択肢に加えられ、飲酒による害をできるだけ減らす（**ハームリダクション**）という概念が提唱されている。

アルコール依存症治療薬

薬剤	作用機序	使用目的
ジスルフィラム	ALDHを阻害して血液中のアセトアルデヒド濃度を上昇させて不快な症状を引き起こす	抗酒薬
シアナミド	ALDH阻害薬	抗酒薬
アカンプロサート	グルタミン酸作動性神経伝達物質を阻害して飲酒欲求を抑制する	断酒補助薬
ナルメフェン	オピオイド受容体調節作用を介して飲酒欲求を抑制する	飲酒量低減薬

アルコール依存症の診断と治療に関する eラーニング研修



日本肝臓学会HP <https://www.jsh.or.jp/medical/>

おわりに

日常診療で注意していただきたいこと

- 薬物・サプリメントによる肝障害を見落とさない
(深刻な病態に至ることがある)
- ウイルス肝炎の検査結果を見落とさない
- 生活習慣に伴う肝疾患が増加している
(適切なタイミングで専門医へ紹介を)