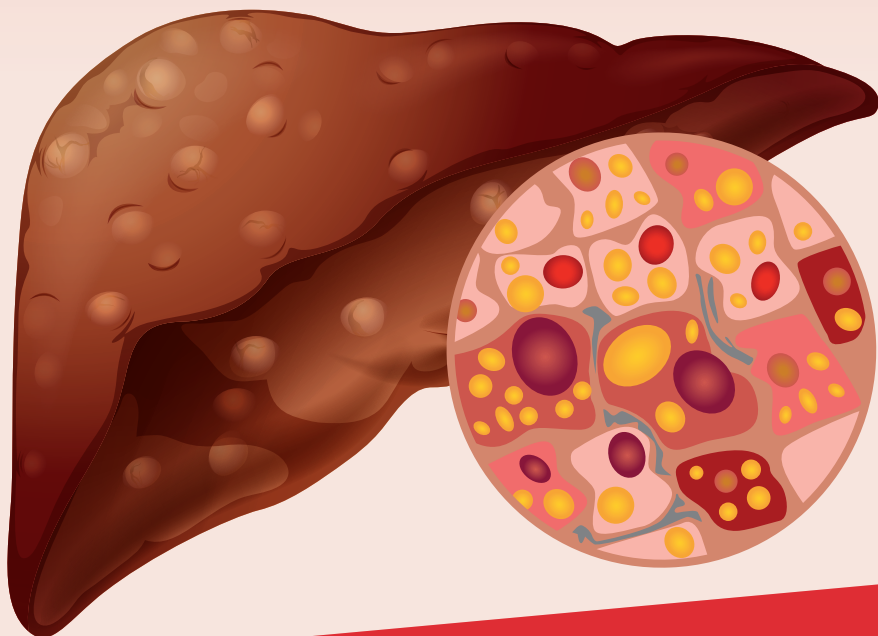


代謝異常関連脂肪性肝炎 (MASH)

**Prof. Michel P. Hermans,
Prof. Jean-Charles Fruchart,
and Dr. Jamila Fruchart-Najib**

**Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation,
(スイス・バーゼル)**



本書は2024年9月にこの世を去った
共著者

Prof. Jean-Charles Fruchart

に捧げる。

亡き後に出版された本書は
科学界の歴史に名を残す偉業と貢献の証である。

序文

代謝異常関連脂肪性肝疾患(MAFLD)¹[旧名称は非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)]は、単純な脂肪変性から最も重度の代謝異常関連脂肪性肝炎(MASH)¹[旧名称は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)]までの様々な脂肪性肝疾患の総称である。MAFLDの有病率は、肥満や前糖尿病状態、2型糖尿病の世界的な増加に呼応して、この30年間で50%以上増加し、今や世界の人口の30%以上が罹患している²。MASHの有病率も増加しており、欧米では肝移植の主な原因となりつつある³。

MASHの診断と管理には多くの課題がある。無症状であるか、症状があっても特異的なものでないことが多いため診断が遅れがちである。したがって、迅速に診断するためには、承認され、臨床的に利用可能なMASHのバイオマーカーが喫緊に必要となっている。また、MAFLDおよびMASHは発症率が高く、世界的に大きな健康問題になってきているものの、特異的な治療法がないというギャップもある。

こうした状況の中で新しい治療法の登場は将来に明るい光をもたらす。resmetiromのような甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬の導入はMASHの管理を大きく前進させた。resmetiromは最近FDAに承認されたクラス初の治療薬であり⁴、MASHの根底にある代謝異常の克服に向けて重要な一歩となった。resmetiromは、甲状腺ホルモンのシグナル伝達経路を標的とすることにより肝脂肪化と肝線維化を抑制し、関連する代謝パラメータを改善する可能性がある⁵。

甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬と平行して、MAFLDおよびMASHの治療薬候補としてPPAR(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)クラスの試験が行われている。なかでも特に、PPAR α 作動薬およびPPAR γ 作動薬について、脂肪性肝疾患の管理の鍵である脂質代謝とインスリン感受性の調節における役割が検討されている。

このResidual Risk Reduction Initiativeの最新の冊子とスライドはMASHの疫学、診断、管理を理解する一助となる。

参考文献:

1. Younossi ZM, *et al. Hepatol* 2023;**77**:1335-47.
2. Shirazi F, *et al. J Clin Exp Hepatol* 2020;**10**:30-6.
1. Rinella ME, *et al. J Clin Gastroenterol* 2022;**56**:685-96.
2. Younossi ZM, *et al. Hepatology* 2023;**77**:1335-47.
3. Shirazi F, *et al. J Clin Exp Hepatol* 2020;10:30-6.
4. Guirguis E, *et al. Ann Pharmacother* 2025;59:162-73.
5. Stephen A. Harrison *et al. N Engl J Med* 2024;**390**:497-509.

目次

セクション1:

MAFLD/MASHの背景.	9
要点.	22

セクション2:

MASHの診断.	23
要点.	34

セクション3:

MASHの治療－今ある選択肢	35
要点.	42

セクション4:

MASHの治療－新しい治療.	43
要点.	54

セクション5:

MASHにおけるPPAR作動薬	55
要点.	68
結論.	69

セクション6:

MASHにおけるTHR- β 作動薬	71
結論.	82

セクション7:

MAFLD/MASHの管理に関する ガイドラインの推奨事項	83
略語	93

MAFLD/MASHの 背景

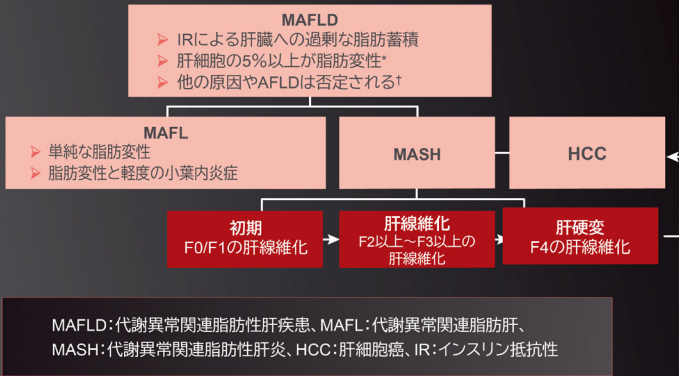
セクション

1

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

定義: NAFLD、MAFL、MASH



Source: EASL-EASD-EASO CPG NAFLD. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.

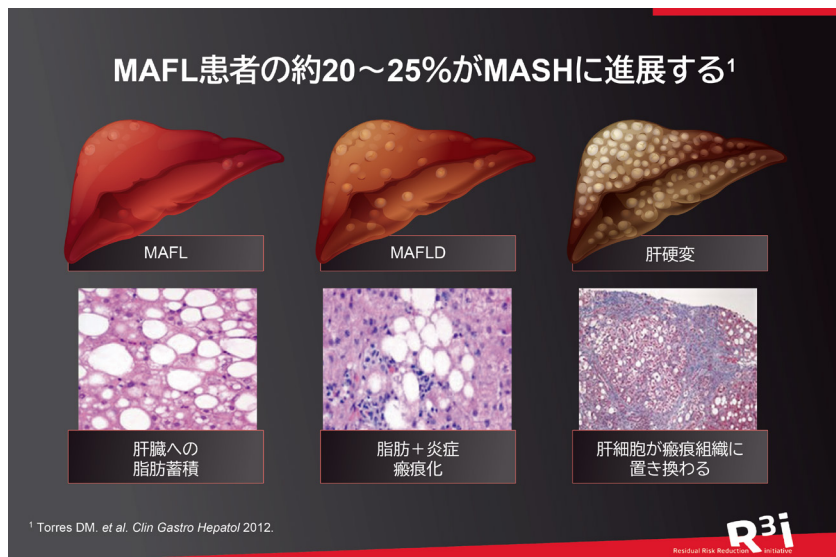
R³i
Residual Risk Reduction Initiative

定義: MAFLD、MAFL、MASH

代謝異常関連脂肪性肝疾患(MAFLD)は、代謝異常関連脂肪肝(MAFL、単純な脂肪変性)から代謝異常関連脂肪性肝炎(MASH)までの様々な肝疾患からなる。MAFLDの最も重度の形態であるMASHは、脂肪変性、肝細胞風船様変性および小葉内炎症の形で肝障害が認められ、場合によって肝線維化を伴うことと定義される。MASHは重篤な肝疾患で、肝臓の癒痕化(肝硬変)や肝細胞癌(HCC)、肝移植、早期死亡に至る可能性がある。

参考文献:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.



MAFLDの進展

MAFLDは以下の4つの段階を経て進展する

- 肝臓への脂肪蓄積(MAFL)
- 脂肪の浸潤と肝臓の炎症を伴う初期のMASH(肝線維化はみられないか無視できる程度)
- 細胞外基質蛋白(コラーゲンなど)の肝臓への過剰な蓄積を伴う高度の肝線維化またはbridging fibrosis
- 肝硬変

参考文献:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD. *J Hepatol* 2016;**64**:1388-402.

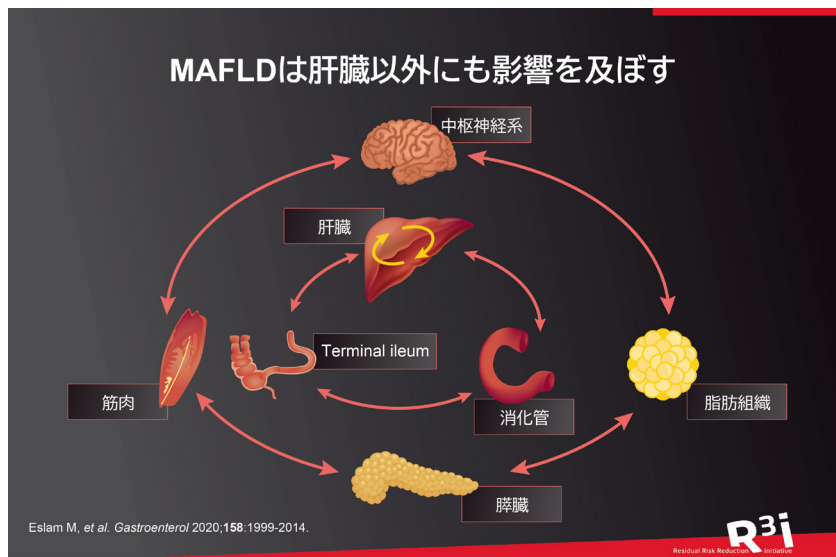


MASH進展のリスク因子

MASHの進展には遺伝要因と環境要因が寄与している。食事要因はMASHに至る最も重要な環境要因である。

参考文献:

Zu B, et al. Front Cardiovasc Med 2021; doi: 10.3389/fcvm.2021.742382

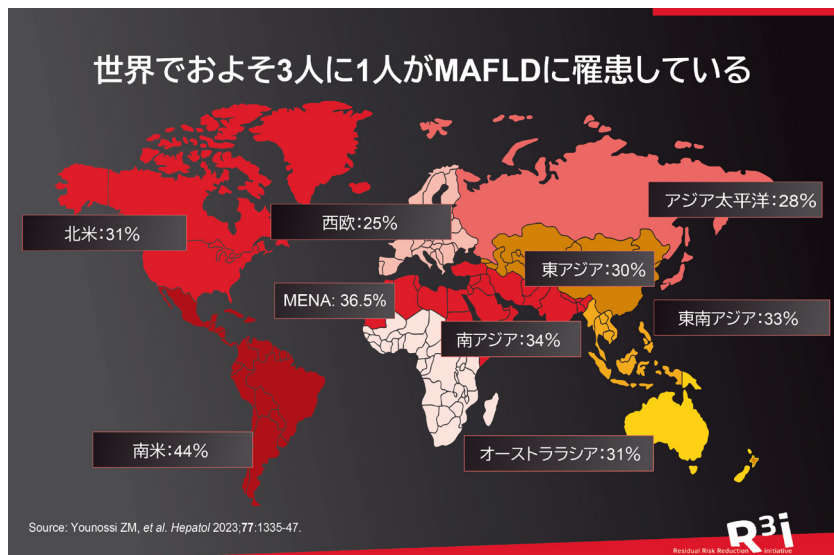


MAFLDは肝臓以外にも影響を及ぼす

最近の研究により、MAFLDの定義を多様な発症機序に関与する臓器間クロストークをより正確に反映する全身性代謝機能障害とする必要があることが示唆されている¹。これを踏まえ、MAFLDの名称を代謝異常関連脂肪性肝疾患(MAFLD)に変更することが提案された²。

参考文献：

1. Fouad Y, et al. *Liver Int* 2020;**40**:1254-61.
2. Eslam M, et al. *Gastroenterol* 2020;**158**:1999-2014.



MAFLDの有病率

92の試験(被験者総数9,361,716例)のメタアナリシスでは、世界の人口の約30%がMAFLDに罹患していると推定された[併合有病率=30.05%、95%信頼区間(CI):27.88~32.22%)¹。

参考文献:

1. Younossi ZM, et al. *Hepatology* 2023;77:1335-47.



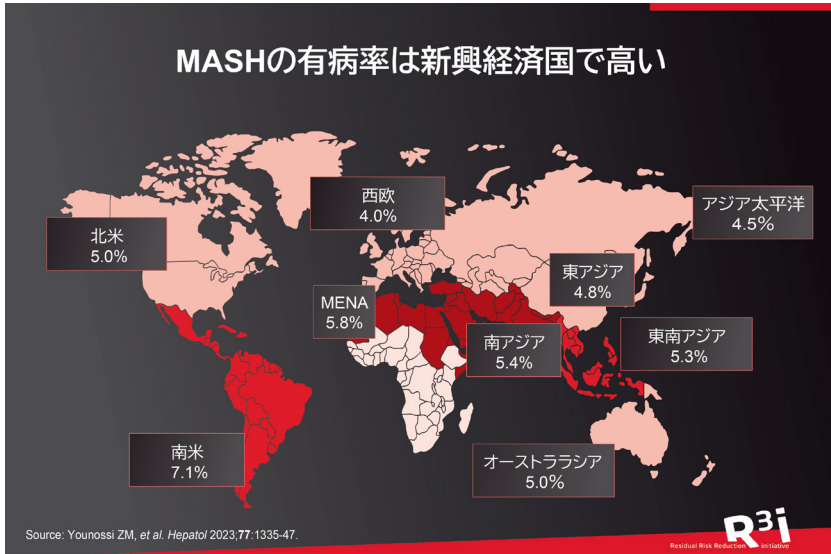
MASHの有病率

報告されているMASHの有病率は、主に費用効果の高い低侵襲的な診断検査が普及しておらず、末期となるまで特異的な症状がないことから地域によって大きく変わる。Younossiら(2023)が実施したメタアナリシスでは、MASHの世界における有病率は5.27%で、2型糖尿病患者で高かった¹。別の8試験のメタアナリシスでは、MAFLD患者における生検で診断されたMASHの頻度は15.9～68.3%であった²。

参考文献:

1. Younossi ZM, et al. *Hepatology* 2023;77:1335-47.
2. Dufour J-F, et al. *Endocrine & Metab Sci* 2021;3: doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089

MASHの有病率は新興経済国で高い

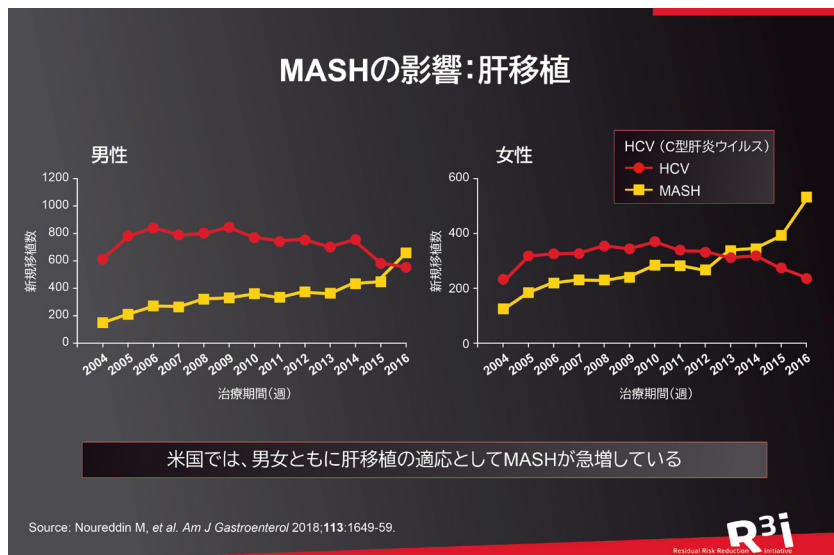


MASHの有病率は新興経済国で高い

全体的にみると、新興経済国、特に中東・北アフリカ(MENA)、南米、南アジア、東南アジアでMASHの有病率が高い。

参考文献:

Younossi ZM, et al. *Hepatology* 2023;77:1335-47.



MASHの影響:肝移植

MASH患者では、肝細胞癌や肝移植、肝臓関連の死亡のリスクが高い。欧米のデータによると、MASHはこの20年間で肝移植の適応として急増している^{1,2}。米国では、MASHが肝細胞癌のない女性における肝移植の原因の第一位となっており³、2025年には男女ともに第一位になると予想される¹。

参考文献:

1. Adam R, et al. *Transpl Int* 2018;**31**:1293-317.
2. Younossi ZM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;**19**:580-9.
3. Noureddin M, et al. *Am J Gastroenterol* 2018;**113**:1649-59.



MASHの影響：肝外合併症

肝臓のほかに、MAFL/MASH患者では慢性腎臓病(CKD)や悪性腫瘍、心血管疾患(CVD)などの肝外合併症のリスクが高い。



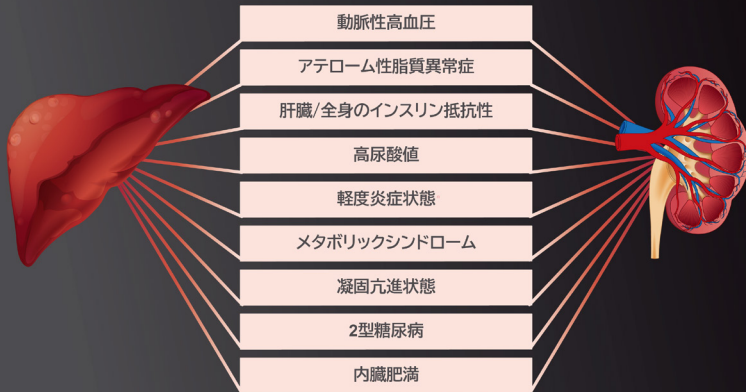
MAFL/MASHと心血管疾患

MAFLDは脂質異常症、肥満、動脈性高血圧、2型糖尿病などの心血管リスク因子に加え、アテローム性動脈硬化症のリスクを増大させる。16試験(被験者総数34,043例、追跡期間中央値7年)のメタアナリシスでは、MAFLD患者で致死性または非致死性の心血管イベントを発症するリスクが非MAFLD患者に比べ64%高く、CVDの発症率はMAFL/MASHの重症度に比例した¹。患者500万例以上を対象とした最新のメタアナリシでは、MAFLD患者で致死性または非致死性のCVDイベントの長期リスクが(45%)高かった²。この関連性の根底にある病態生理はまだ十分に解明されていない。

参考文献:

1. Targher G, *et al. Hepatol* 2016;**65**:589–600.
2. Mantovani A, *et al. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;**6**:903-913.

MAFL/MASHは慢性腎臓病を誘発する



MAFL/MASHと慢性腎臓病

MAFLとCKDには共通の特徴がある。いずれも肥満、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性と関連する。CKDはMAFL/MASHに併発する場合があります、互いに他方を悪化させる可能性がある。13試験(被験者総数1,222,032例、うち28.1%がMAFLD患者)のメタアナリシスでは、MAFLD患者でステージ3以上のCKD発症の長期リスクが約1.45倍高かった。このリスクが高いことと年齢、性別、肥満、高血圧、糖尿病など従来のCDKのリスク因子とは無関係であった。

参考文献:

Mantovani A, *et al. Gut* 2022;**71**:156-62.



MAFLD/MASHの経済的負担

MAFLD/MASHは世界で大きな経済的負担を強いている。コストと医療資源利用率は重度のMASH患者や、MASHのほかに他の疾患や合併症を有する者で特に高い¹。

Global Assessment of the Impact of MASH(GAIN)試験により、欧州5カ国(フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国)および米国のリアルワールドでのMASH患者にかかるコストの概況が明らかになった²。MASH関連の年間コストは、患者1人あたりの直接医療費が€2,763、非医療費が€4,917、間接費が€5,509であった。非MASH関連イベントの直接医療費はMASH関連イベントの医療費とほぼ同じであった。

参考文献：

1. Witkowski M, et al. *Pharmacoeconomics* 2022;40:751-76.
2. O'Hara J, et al. *JHEP Rep* 2020;2(5):100142.

要点

- MASHは重篤な肝疾患で、肝硬変や肝細胞癌、肝移植、早期死亡に至る可能性がある。
- MASHの有病率は2030年までに50%以上増加すると予想される。
- 米国では、2025年までにMASHが男女ともに肝移植の原因の第一位になると予想される。
- MASHは心血管疾患や慢性腎臓病、悪性腫瘍のリスクを増大させる。
- MASHの管理は世界中で大きな課題となっている。

MASHの診断

セクション

2

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

MASHの徴候と症状



MASHに特異的な症状はないが、
右上腹部に不快感がみられることがある。

R³i
Residual Risk Reduction including

MASHの徴候と症状

MASH患者には非代償性肝硬変となるまで特異的な症状はみられない。倦怠感、全身の痛み、右上腹部の不快感など非特異的な症状がみられる場合もある。

MASHは通常、MASHとは無関係の理由で受けた画像検査、外科手術または肝酵素検査で偶発的に発見される。



MASHの徴候と症状

非代償性肝硬変を伴うMASH患者では、肝臓がこれ以上再生できなくなったときに腹部不快感、不規則な睡眠パターン、胃腸の痛み、肝性脳症、皮膚や眼の黄変など様々な症状や徴候がみられると考えられる。門脈圧亢進の徴候として腹水、食道静脈瘤、脾腫、皮膚表面の下の血管膨張、そう痒感などがみられる。

参考文献：

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-problems/symptoms-causes/syc-20374502>



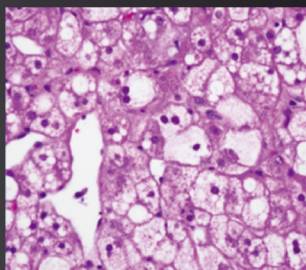
MASHは生活の質に影響を及ぼす

MASHは患者の生活の質(QOL)に負の影響を及ぼす。MASH患者の健康関連QOLを評価した系統的レビューでは、一般集団やMAFLD患者と比較して著しい負の影響がみられた。

参考文献:

Kennedy-Martin T, et al. *J Patient Rep Outcomes* 2018;2:28.

肝生検:ゴールドスタンダード



肝生検はMASHの診断におけるゴールドスタンダードであるが、ルーチンに実施するには痛みを伴い、費用がかかり実用的でない。

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

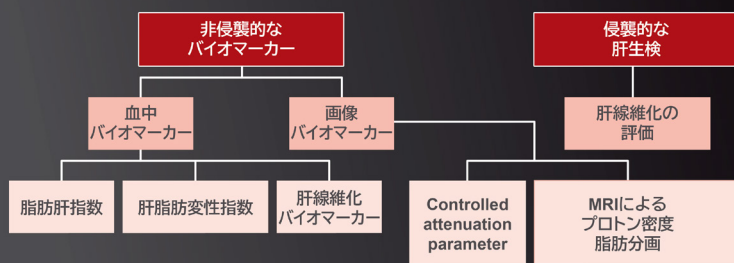
肝生検:ゴールドスタンダード

肝生検はMASHの診断、活動性および肝線維化ステージの定量化におけるゴールドスタンダードとみなされている。MASHと診断するには脂肪変性、小葉内または門脈の炎症および風船様変性が認められる必要がある¹。肝生検は医薬品規制当局からMASHの臨床試験における選択基準や主要評価項目としても推奨されている²。しかし、この侵襲的な検査は痛みを伴い、費用がかかる。臨床試験における肝生検の実施には、評価の信頼性や検体採取ミスなどの課題もある²。

参考文献:

1. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;**64**:1388-402.
2. Tong XR, *et al. Acta Pharmacologica Sinica* 2022;**43**:1200-9.

非侵襲的なアプローチ



Zhu B, et al. *Front Cardiovasc Med*;2021;8:742382.

R³i
Residual Risk Reduction Institute

非侵襲的なアプローチ

非侵襲的なバイオマーカーは主に肝脂肪変性の検出に重点を置いている。このようなバイオマーカーは二次医療や三次医療において予後が不良な患者を特定し、進展をモニタリングし、治療的介入に対する反応を予測し、その結果、肝生検の必要性を減らすうえで有用と考えられる¹。

臨床ガイドラインでは、MAFLD患者におけるMASHや進展した肝線維化の検出に画像検査、血中バイオマーカーなどの非侵襲的な方法を用いることを推奨している²。

参考文献:

1. Zhu B, et al. *Front Cardiovasc Med*;2021;8:742382.
2. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388-402.

画像バイオマーカー

肝脂肪変性を検出するための画像バイオマーカー：

- 超音波：進展した肝線維化を伴うMASH患者では感度が低い
- CT
- Controlled Attenuation ParameterおよびMRIによるプロトン密度脂肪分画
- MRI：感度が高いため推奨される

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

画像バイオマーカー

MASHの評価のための画像バイオマーカーには、超音波、CT、MRI などがある。このうち、MRIは感度が高い(軽度の脂肪変性でも100 %に近い)ことから肝脂肪変性を正確かつ効率的に検出するため推奨される^{1,2}。

参考文献：

1. Zhu B, *et al. Front Cardiovasc Med*;2021;**8**:742382.
2. Bannas P, *et al. Hepatol* 2015;**62**:1444-55.



2型糖尿病、高血圧、腹部肥満など他のリスク因子と合わせて、肝機能検査はMASHのリスクがある患者の特定に役立つが、MASHの診断には十分ではない。これは、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) などの肝酵素が一部のMASH患者または進展した肝線維化を有する患者では正常な場合があるためである。

参考文献:

Zhu B, *et al. Front Cardiovasc Med*;2021;**8**:742382.

バイオマーカーパネルの評価

5種の血中バイオマーカー:

- NIS4
- OWLiver
- PROC3
- Enhanced Liver Fibrosis (ELF)
- FibroMeter (VCTE)

目的:

- MASHのリスクの診断(NIS4)
- MASHの特定(OWLiver)
- 肝線維化ステージ>2、>3
または4の特定[ELFスコア、
PROC3、FibroMeter(VCTE)]

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;29:2656-64.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

バイオマーカーパネルの評価

MASHと肝線維化の診断のための非侵襲的検査、特に血液検査については、臨床試験で実施されたり、広く臨床使用されたりする可能性があり、肝生検の必要性を減らすことができるため、徹底的な研究が行われている。

Non-Invasive Biomarkers for Metabolic Liver Disease(NIMBLE)プロジェクトでは、MAFLDの非侵襲的検査の適切性を評価し、MASHのリスクやその下位疾患の診断性能を高めるためのバイオマーカーを評価することにより、この課題に取り組んでいる。最近の研究では、MAFLD患者1,000例以上の観察コホートにおいて5種の血中バイオマーカーの診断性能が評価された。これらのバイオマーカーは、MASHのリスク(NIS4)、MASHの存在(OWLiver)、肝線維化ステージ>2、>3または4[Enhanced Liver Fibrosis(ELF)スコア、PROC3、FibroMeter(VCTE)]の診断を目的としたものである。受信者動作特性曲線下面積(AUROC \geq 0.7)により評価した診断性能は、疾患活動性についてはALTよりも優れ、肝線維化の重症度についてはFIB-4よりも優れていた。

参考文献:

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;29:2656-64.

バイオマーカーパネルの評価

5種の血中バイオマーカー：

- NIS4 → MASHのリスクの診断性能の基準*を満たした
- OWLiver
- PROC3
- Enhanced Liver Fibrosis (ELF) } 臨床的に重大な肝線維化、進展した肝線維化
または肝硬変の診断性能の基準*を満たした
- FibroMeter (VCTE) } 肝線維化のすべてのエンドポイントにおいて
FIB-4よりも性能が優れていた

*事前に規定した診断性能の基準：受信者動作特性曲線下面積が0.7以上で、疾患活動性についてはALTよりも優れ、肝線維化の重症度についてはFIB-4よりも優れている。

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;**29**:2656-64.

R³i
Residual Risk Reduction Institute

バイオマーカーパネルの評価

このプロジェクトでは、複数のバイオマーカーが事前に規定したMAFLD患者におけるMASH、MASHのリスクのほか、様々な程度の肝線維化の診断の基準を満たした。これらの結果は、日常診療、臨床試験のいずれにおいてもMASHのリスクやその下位疾患を有する者を特定するために利用可能な、適切性が確認された非侵襲的検査の開発において極めて重要である。

参考文献：

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;**29**:2656-64.

MAFLDのスクリーニングにおける推奨事項

	AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)	EASL (European Association for the Study of the Liver)	NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
地域	米国	欧州	英国
系統的スクリーニング	不要	不要	不要
高リスク集団対象の スクリーニング	不要: 2型糖尿病患者には 「アクティブサーベイランス」 が推奨されるが、 スクリーニングは推奨されない	必要: 肥満 メタボリックシンドローム 肝酵素異常	必要: 肥満 2型糖尿病
スクリーニング	—	必要: 肝酵素	不要:肝酵素 必要:超音波検査

Leoni, S *et al.* *World J Gastroenterol* 2018;**24**:3361-73.



MAFLDのスクリーニングにおける推奨事項

欧州のガイドラインでは、肥満(MAFLDのリスクが10倍高い¹⁾、2型糖尿病またはメタボリックシンドローム²を有する患者ではMAFLDの有無を確認することを推奨しているが、他のガイドラインは、より慎重な姿勢を示し、このようなスクリーニング／症例探索プログラムの費用効果に関するデータが必要と主張している³。一方、臨床ガイドラインではMAFLD患者におけるMASHの有無の確認に画像検査や血液検査などの非侵襲的検査を実施することを推奨している^{2,4}。

参考文献:

1. Younossi ZM, *et al.* *Gut* 2020;**69**(3):564-8.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines *J Hepatol* 2016;**64**:1388-402.
3. Newsome PN, *et al.* *Gut* 2018;**67**:6-19.
4. Leoni, S *et al.* *World J Gastroenterol* 2018;**24**:3361-73.

要点

- ▶ 肝生検はMASHの診断におけるゴールドスタンダードであるが、痛みを伴い、費用がかかる。
- ▶ MASHと肝線維化の診断のための非侵襲的検査、特に血液検査については、徹底的な研究が行われている。
- ▶ ガイドラインでは、MAFLD患者におけるMASHの有無の確認に画像検査や血液検査などの非侵襲的検査を実施することを推奨している。

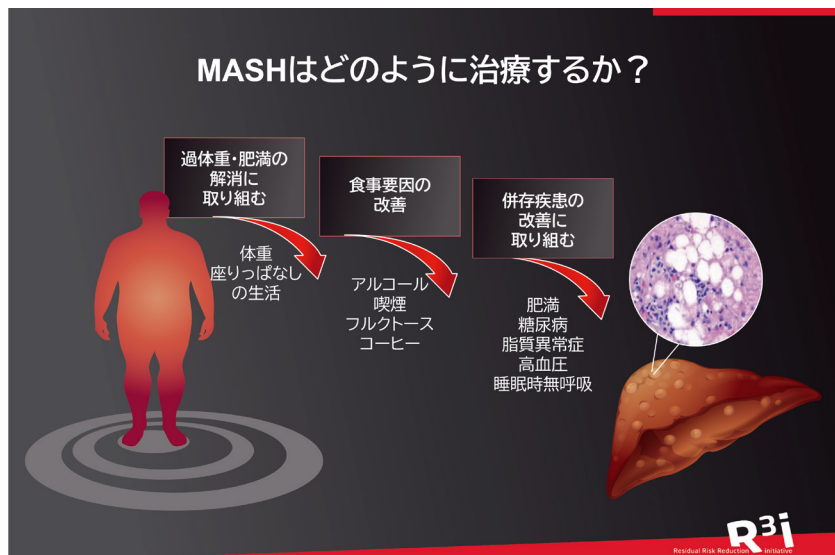
MASHの治療 — 今ある選択肢

セクション

3

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

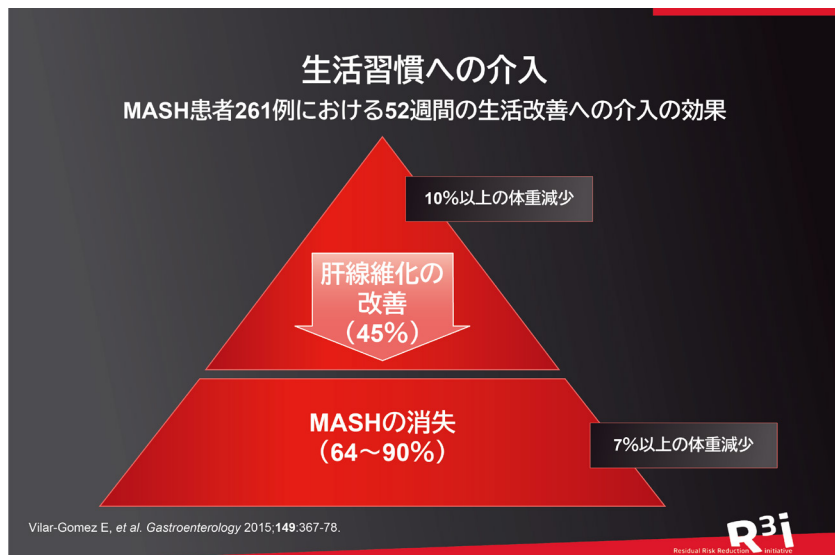


MASHはどのように治療するか？

MASH治療の目的は、肝疾患の発症を遅らせ、食い止め、進行を抑え、改善することである。MAFLDの有病率は世界的に増加しているが、MASHの治療薬として承認されている薬剤はない。MASH患者の大部分は肥満であるため、治療は食事療法や生活習慣の改善、運動療法に重点を置いたものとなる。

参考文献：

Zhu B, *et al. Front Cardiovasc Med*;2021;**8**:742382.

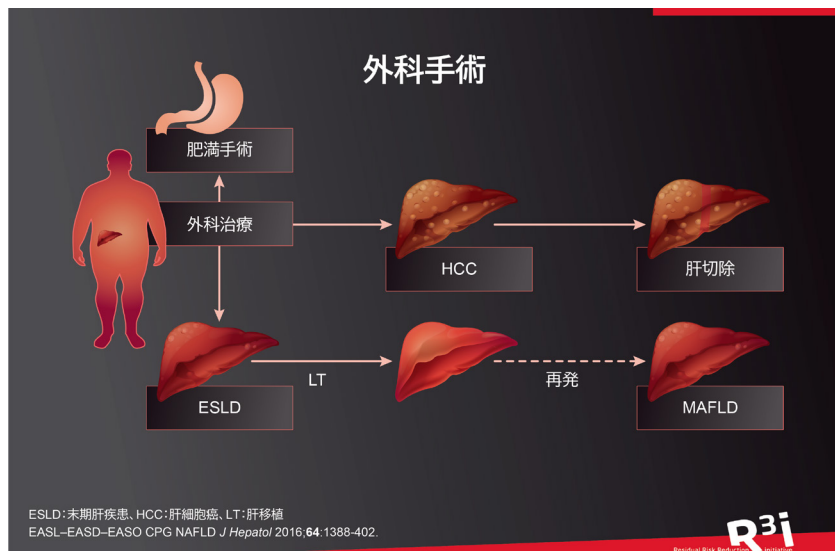


生活習慣への介入

食事制限と有酸素運動／筋肉トレーニングの漸増による個人個人に合わせた実際的なアプローチが必要である¹。最終的な目標は、体重の最大10%の減量を達成し、維持することである。これによってMASHの病理組織学的特徴の大部分が改善することが明らかにされている²。しかし、ほとんどの患者がこの目標の達成に苦慮しており、さらにサポートが必要と思われる³。

参考文献：

1. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;**64**:1388-402.
2. Vilar-Gomez E, et al. *Gastroenterology* 2015;**149**:367-78.
3. Mazzotti A, et al. *J Hepatol* 2018;**69**:1155-63.



外科手術

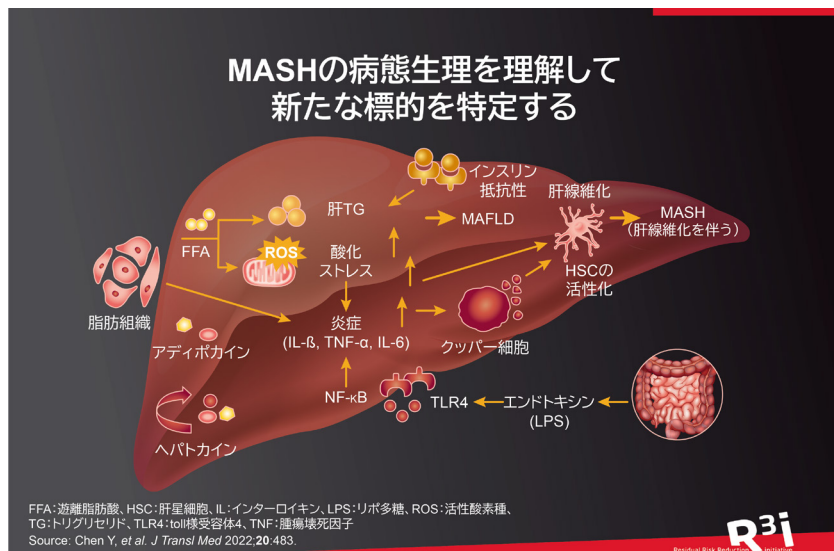
肥満手術は生活習慣の改善や薬物療法が無効な患者の選択肢となっている。前向きデータから肝線維化を含むMASHのあらゆる組織学的病変の改善が示されている。

肝移植は末期肝疾患を有するMASH患者の治療法として認められている。

参考文献:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388-402.





MASHの病態生理を理解して新たな標的を特定する

MASHの病態生理は完全には理解されていないが、現在の「マルチヒット」仮説により、複数の病因的影響が並行して相乗的に作用し、MASHの発症を誘発することが示唆されている。肝細胞損傷の主な誘因は、遊離脂肪酸(FFA)とその誘導体による脂肪毒性とミトコンドリア機能障害である。肝臓の炎症と線維化の主な誘因は酸化ストレスと小胞体ストレスの亢進と考えられる。MAFL/MASHの病態生理に対する理解や新しい標的の特定は着実に進んでいるものの、これをMASHの新たな治療法に変えるのは困難である。

参考文献:

Noureddin M, et al. *Curr Hepatol Rep* 2018;**17**: 350-60.

要点

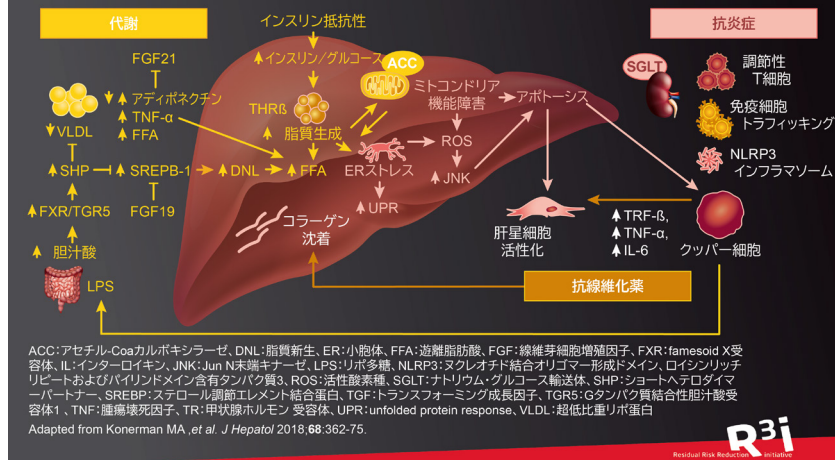
- MASH治療の目的は、肝疾患の発症を遅らせ、食い止め、進行を抑え、改善することである。
- 既存の治療法は食事療法や生活習慣の改善、運動療法に重点を置いている。
- MASHの治療薬として承認されている薬剤はない。

MASHの治療 —新しい治療法

セクション

4

MASHの病態生理から新しい標的が示唆される



MASHの病態生理から新しい標的が示唆される

MASHの発症には多くの要因が関与している。遊離コレステロールやFFAが肝臓に蓄積すると、酸化ストレス、小胞体(ER)ストレス、ミトコンドリア機能障害、アポトーシス、その後の炎症性サイトカインと炎症因子の発現を特徴とする肝細胞損傷が引き起こされる。肝細胞損傷はさらに免疫細胞死やアポトーシス性細胞死経路の活性化につながる。炎症性(M1)クッパー細胞の活性化はMASH進展時の線維形成に寄与する極めて重要なステップである。

MASHの発症機序を理解すると新たな標的候補が浮かび上がる。MAFLDの発症と進行には代謝異常が関与しているため、MASHの治療戦略では代謝恒常性の維持と改善が主な焦点となる。

参考文献:

Zhu B, et al *Front Cardiovasc Med* 2021;8:742382.

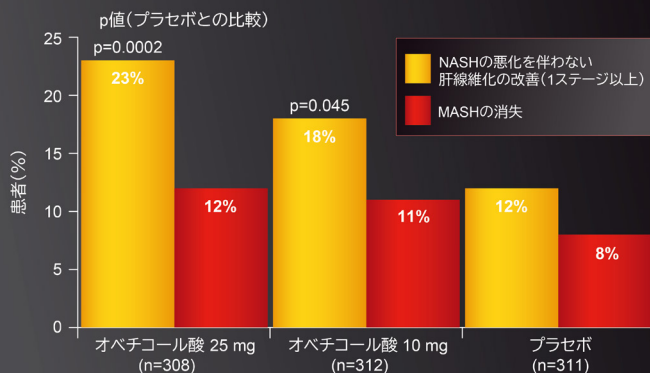


本セクションの後半では、farnesoid X受容体(FXR)作動薬、甲状腺ホルモン受容体(THR) β 作動薬、線維芽細胞増殖因子(FGF)作動薬、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬、ナトリウム・グルコース共輸送体-2(SGLT-2)阻害薬などの代謝を標的とした薬剤を中心に扱う。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)作動薬はセクション5で取り上げる。

参考文献:

Negi CK, et al. *Metabolism Clinical & Experimental* 2022;**126**:154925.

MASHにおけるfarnesoid X受容体作動薬： オベチコール酸



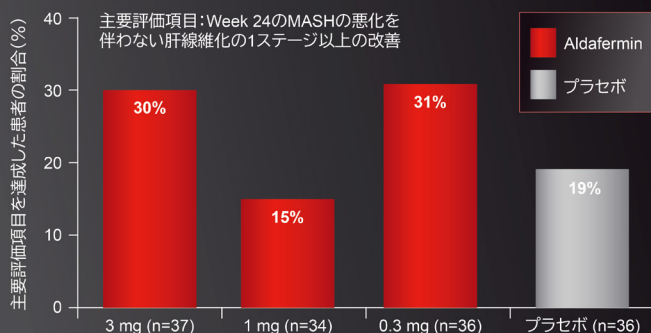
MASHにおけるfarnesoid X受容体作動薬:オベチコール酸

FXRは胆汁酸合成、肝臓におけるトリグリセリドおよびグルコース恒常性の主要な調節因子である。FXRを活性化すると肝脂肪変性や炎症が改善される。FXR受容体であるオベチコール酸は、米国では原発性胆汁性胆管炎の治療薬として既に承認されている。初期臨床試験では、オベチコール酸によりMAFLD患者の肝組織スコアと肝線維化スコアが改善した¹。第III相REGENERATE試験では、「MASHの消失」の評価項目は達成されなかったものの、事前に規定された18ヵ月後の中間解析の時点でオベチコール酸25mgによりステージF2/F3の肝線維化を有する患者においてMASHの悪化を伴わない肝線維化の有意な改善が認められた²。しかし、オベチコール酸は副作用[そう痒症、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)上昇、肝不全など]が有益性を上回ったため承認されなかった³。このほかにいくつかのFXR作動薬の試験が実施されているが、その一部でそう痒症とLDL-C上昇が報告されている^{4,5}。

参考文献:

1. Rinella M, et al. *J Hepatol* 2022;**76**:536-48.
2. Younossi ZM, et al. *Lancet* 2019;**394**:2184-96.
3. Mullard A, *Nat Rev Drug Discov* 2020;**19**: 501.
4. Harrison SA, et al. *J Hepatol* 2021;**75**:25-33.
5. Ratzliff V, et al. *J Hepatol* 2022;**76**:506-17.

MASHにおける線維芽細胞増殖因子(FGF)作動薬: FGF19アナログ aldafermin



肝線維化の改善において有意な用量反応性は認められず、F2/F3のMASHにおけるaldaferminの検討は打ち切りとなった。

Harrison SA, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:603-16.

R3i
Realist Risk Reduction Initiative

MASHにおけるFGF作動薬

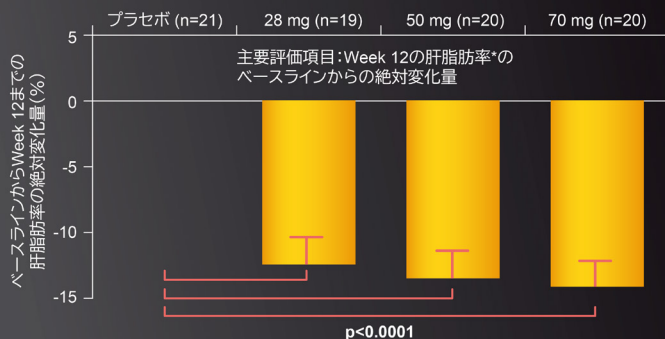
FGFペプチドファミリーは5個の受容体(FGFR1~4およびFGFRL1)に結合する22個のメンバーからなる。このうち、FGF19(肝臓を直接標的とするペプチド)とFGF21(主に肝臓から分泌されるペプチド)は免疫調節作用、肝保護作用、代謝調節作用をもつことから、MAFLDの治療薬となる可能性が示唆される¹。

第II相試験では、MASH患者においてFGFR4/KLBに結合するFGF19のアナログであるaldafermin(NGM282)により肝脂肪量と血清トランスアミナーゼ(ALT、AST)濃度が低下した²。肝線維化ステージ2/3(F2/F3)のMASH患者を対象としたALPINE 2/3試験では、aldaferminの投与により主要評価項目(MASHの悪化を伴わない肝線維化の1ステージ以上の改善)は達成されなかったが、MASHが悪化することなく肝線維化が軽減された³。F2/F3のMASH患者におけるaldaferminの第III相臨床開発は打ち切りとなった。

参考文献:

1. Ocker M. *World J Gastroenterol* 2020;**26**:279-90.
2. Harrison SA, et al. *Gastroenterol* 2021;**160**:219-231.e1
3. Harrison SA, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;**7**:603-16.

MASHにおける線維芽細胞増殖因子(FGF)アナログ MASH患者におけるefruxifermin



* MRIによるプロトン密度脂肪分画により測定した肝脂肪率

Harrison SA, et al. *Nat Med* 2021;27:1262-71.

R3i

Residual Risk Reduction Initiative

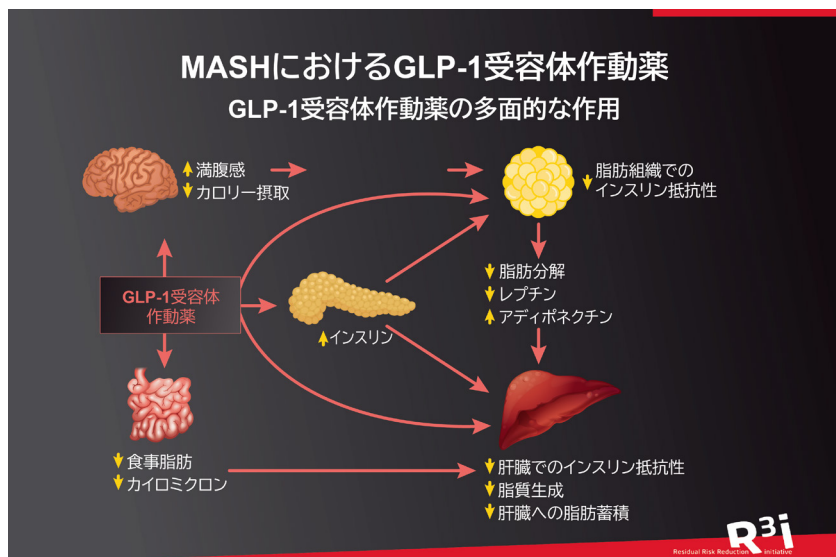
MASHにおける線維芽細胞増殖因子(FGF)アナログ

FGFペプチドファミリーのもう一つのメンバーであるFGF21は、肝臓における脂肪酸の活性化と酸化を調節することにより、MASHにおける肝脂肪変性や過酸化障害を抑制することが示された¹。

FGF21アナログであるpegbelfermin(BMS-986036)とefruxifermin(AKR001)がMASHの治療薬となる可能性が示された^{2,3}。無作為化プラセボ対照試験であるBALANCED試験では、MASH患者(肝線維化ステージ1～3)においてefruxiferminにより肝脂肪率が有意に低下し、安全性プロファイルは許容できるものであった³。pegbelferminは現在、ステージ3の肝線維化(NCT03486899)または代償性肝硬変(NCT03486912)を有するMASH患者を対象とした第II相試験で検討されている。

参考文献:

1. Fisher FM, et al. *Gastroenterol* 2014;147:1073-83.e6
2. Sanyal AJ, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:377-86.
3. Harrison SA, et al. *Nat Med* 2021;27:1262-71.



MASHにおけるGLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬は抗糖尿病薬であり、MASHの動物モデルにおいて肝組織を改善することが明らかにされている。MASH患者を対象にいくつかのGLP-1受容体作動薬の試験が実施されている。

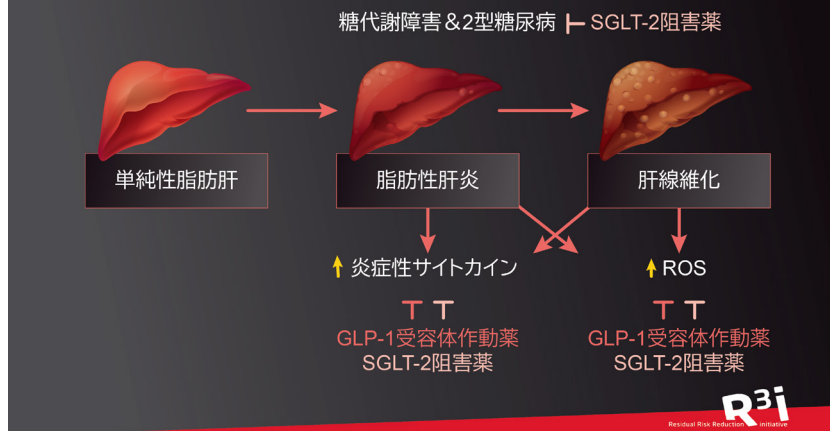
セマグルチドにより肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失が認められた患者の割合はプラセボと比較して有意に高かった(59% vs. 17%)。しかし、検証的副次評価項目(MASHの悪化を伴わない肝線維化の改善)は達成されなかった¹。また、リラグルチドもMASH患者において肝脂肪量と肝酵素を低下させた²。GLP-1受容体作動薬は血糖コントロールの維持や体重減少に有効であることから、MASHにおける魅力的な治療選択肢となりうる。

事後解析では、GLP-1／グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体作動薬のチルゼパチドが2型糖尿病患者において肝機能とMASH関連のバイオマーカー(ALT、ALTなど)を有意に改善した³。SYNERGY-MASH試験(NCT04166773)では現在、MASHにおけるチルゼパチドの評価が行われている。主要評価項目は肝組織学的検査で肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失が認められた患者の割合である。

参考文献:

1. Newsome PN, *et al. N Engl J Med* 2021;**384**:1113-24.
2. Armstrong MJ, *et al. Lancet* 2016;**387**:679-90.
3. Hartman ML, *et al. Diabetes Care* 2020;**43**:1352-5.

MASHにおけるSGLT-2阻害薬



MASHにおけるSGLT-2阻害薬

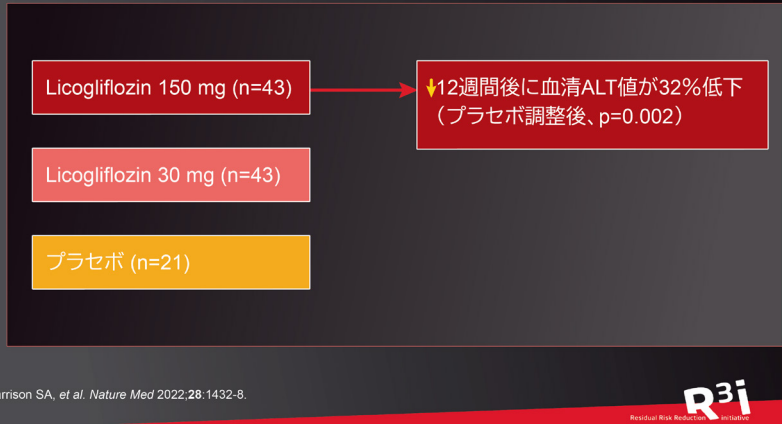
SGLT-2阻害薬は、インスリン抵抗性を低下させ、血糖コントロールを改善することにより肝臓への脂肪蓄積と炎症を抑制することから、MAFLD/MASHの治療薬となる可能性があるが、その正確な機序は十分に解明されていない。ダパグリフロジンはMAFLDを有する2型糖尿病患者において肝脂肪変性を改善¹、肥満の2型糖尿病患者において肝脂肪率と内臓脂肪量を減少させた²。現在、第III相試験でMASHにおける有効性と安全性の評価が行われている (NCT03723252)。

エンパグリフロジンはMAFLDを有する2型糖尿病患者において肝脂肪変性と肝線維化を改善し、体重と腹部脂肪を減少させた³。また、2型糖尿病のないMAFLD患者において肝脂肪変性と肝線維化を改善し、肝酵素値を低下させた⁴。もうひとつのSGLT-2阻害薬であるカナグリフロジンも、MAFLDを有する2型糖尿病患者において肝脂肪量を減少させ、肝酵素と血糖コントロールを改善した⁵。

参考文献:

1. Shimizu M, et al. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:285-92.
2. Latva-Rasku A, et al. *Diabetes Care* 2019;**42**:931-7.
3. Chehreghosha H, et al. *Diabetes Ther* 2021;**123**:843-61.
4. Taheri H, et al. *Adv Ther* 2020;**37**:4697-708.
5. Inoue M, et al. *J Diabetes Invest* 2019;**10**:1004-11.

MASHにおけるSGLT-1/2阻害薬



MASHにおけるSGLT-1/2阻害薬

SGLT-1/2阻害薬のMASHにおける有効性が検討されている。第IIa相試験では、SGLT-1/2阻害薬であるlicogliflozin 150mgにより、12週間後に主要評価項目である血清ALT値の有意な低下が認められた(32%、プラセボ調整後、 $p=0.002$)。これよりも低用量(30mg)では主要評価項目は達成されなかった。さらに長期の試験を実施する必要がある。

参考文献:

Harrison SA, et al. *Nature Med* 2022;28:1432-8.

開発段階にある他の標的薬

クラス	薬剤名	初期の試験における主な結果
代謝を標的とした薬剤		
フルクトキナーゼ阻害薬	PF-06835919	▽ 肝全体の脂肪量 MAFLD患者における炎症マーカーの改善 ¹
ステアロイルCoA 9-デサチュラーゼ (SCD-1) 阻害薬	Aramchol	肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失およびMASHの悪化を伴わない肝線維化の1ステージ以上の改善 肝脂肪量は減少せず(主要評価項目) ² 第III相開発が進行中
酸化ストレスを標的とした薬剤	イデベノン(コエンザイム Q10アナログ)	肝線維化ステージ1～3のMASH患者を対象とした第I/IIa相試験 (NCT04669158)
炎症を標的とした薬剤		
TLR4阻害薬	JKB-122	肝線維化を有するMASH患者を対象とした第II相試験(NCT04255069)
JNK阻害薬	CC-90001	肝線維化ステージ3または4のMASH患者を対象とした第II相試験(NCT04048876)
肝線維化を標的とした薬剤		
CCR2/CCR5 ケモカイン阻害薬	Leronlimab	MASH患者を対象とした第II相試験(NCT04521114)
ガレクチン-3阻害薬	GB1211	肝線維化を有するMASH患者を対象とした第II/IIa相試験(NCT03809052)

1. Kazierad DJ, *et al. Med* 2021;2:800-13 e3.

2. Ratziu V, *et al. Nat Med* 2021;2021:1-11.

R³i
Residual Risk Reduction Initiator

開発段階にある他の標的薬

新しい薬剤のほとんどはMASHに関連する代謝調節異常の改善に重点を置いている。また、炎症と肝線維化を標的とした治療薬候補や、細胞内脂質小滴の表面に存在するパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3タンパク質(PNPLA3)の生成を阻害するように設計されたアンチセンス薬のようなプレジジョンメディシンにも関心が寄せられている¹。

次のセクションでは、MASHの治療薬候補としてのPPARモジュレーターを中心に取り上げる。

参考文献:

1. Lindén D, *et al. Mol Metab* 2019;22:49-61.

要点

- ▶ MASHの発症と進行には代謝異常が関与しているため、MASHの治療戦略では代謝恒常性の維持と改善が主な焦点となる。
- ▶ 新しい抗糖尿病薬であるGLP-1受容体作動薬とSGLT-2阻害薬は血糖コントロールの改善とインスリン抵抗性の軽減に有効であることもあり、MASHIにおける魅力的な治療選択肢となる。

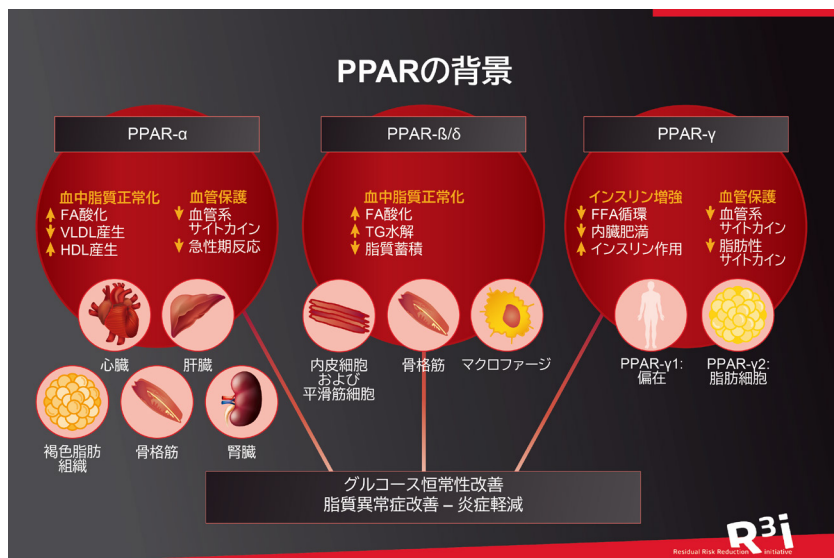
MASHにおける PPAR作動薬

セクション

5

R³i

Residual Risk Reduction Initiative



PPARの背景

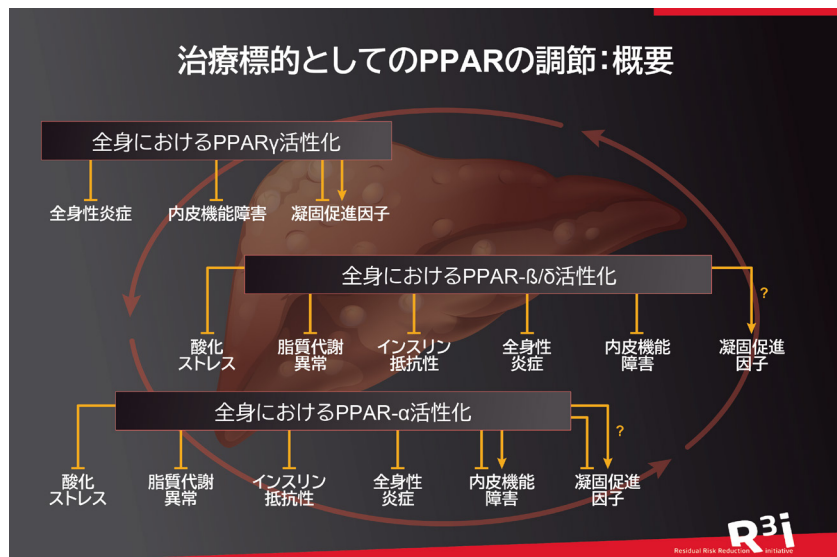
PPARはリガンドにより活性化された核内受容体タンパク質で、脂質代謝、グルコース恒常性、インスリンシグナル伝達に關与する複数のプロセスを調節する転写因子として機能しているため、MAFLD/MASHにおける魅力的な標的候補となる。

PPARには3つのアイソタイプ(PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ)があり、それぞれ別の遺伝子によってコードされ、様々な細胞や組織に発現している。これらのアイソタイプはそれぞれ異なる機能をもつ^{1,2}。

詳細は<https://www.r3i.org/slidekits-7>:SSPARM α at the Crossroads of Obesity, Diabetes and Cardiovascular Diseases - SECOND EDITIONを参照のこと。

参考文献:

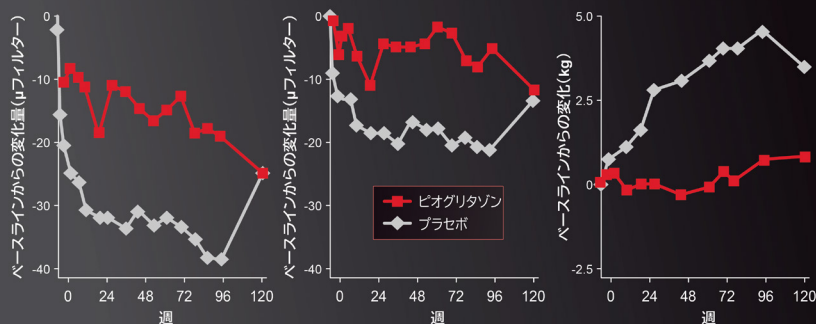
1. Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2013;**12**:82.
2. Braissant O, *et al. Endocrinol* 1996;**137**:354-66.



治療標的としてのPPARの調節：概要

PPARの調節がMAFLD/MASHの治療標的候補であることを支持するエビデンスが蓄積されつつある。今のところ、PPAR作動薬は医薬品開発パイプラインのなかで最も高いクラスの抗MASH分子のひとつである。

標的候補としてのPPAR γ 活性化



ピオグリタゾン¹はMASHにおいてALT/AST値を低下させたが、体重を増加させた

Sanyal AJ, et al *N Engl J Med* 2010;**362**:1675-85.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

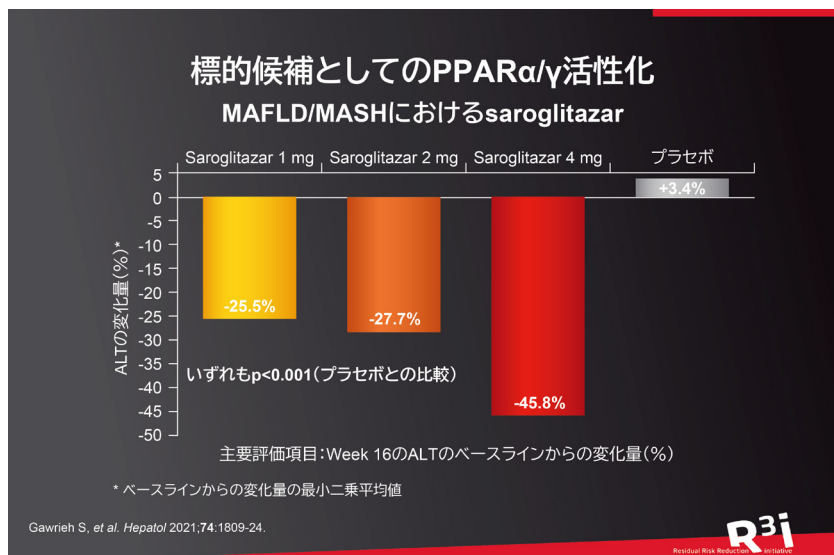
標的候補としてのPPAR γ 活性化

ピオグリタゾン(PPAR γ の合成リガンド)などのチアゾリジンジオン系薬剤をはじめとするPPAR γ 作動薬は2型糖尿病の治療薬として臨床使用されている。ピオグリタゾンは、糖尿病のないMASH患者において検討されている。PIVENS試験では、MASH患者においてピオグリタゾンの投与により肝脂肪変性、小葉内炎症、肝細胞風船様変性が軽減され、肝酵素値が低下した。しかし、ピオグリタゾンは事前に規定した主要評価項目の基準(MASHの組織学的所見の改善)を満たさず、体重を増加させた¹。長期投与は良好な忍容性を示し、MASHの代謝および組織学的パラメータの改善に有効であった²。ピオグリタゾンは、心不全患者と心不全のリスクが高い患者には禁忌である。

もう一つのPPAR γ 作動薬であるロシグリタゾンは、MASHを改善しなかったが、肝脂肪変性とトランスアミナーゼ値を改善した³。

参考文献:

1. Sanyal AJ, et al *N Engl J Med* 2010;**362**:1675-85.
2. Cusi K, et al. *Ann Intern Med* 2016;**165**:305-15.
3. Ratziu V, et al. *Hepatology* 2010;**51**:445-53.



MAFLD/MASHにおけるsaroglitazar

PPAR α / γ 作動薬であるsaroglitazarは、MAFLD/MASH患者を対象とした第II相試験において、血清ALT値、肝脂肪量、肝細胞損傷マーカー、インスリン抵抗性を低下させ、アテローム性脂質異常症を軽減した。最高用量(saroglitazar 4mg)群での平均体重増加量は1.5kgで、プラセボ群では0.3kgであった¹。現在、肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失を主要評価項目として、肝線維化を有するMASH患者を対象とした試験(NCT05011305)が進行中である(2mgおよび4mg)。

参考文献:

Gawrieh S, et al. *Hepatology* 2021;74:1809-24.

標的候補としてのPPAR α / δ 活性化

組織学的評価項目		Elafibranor (n=717)		プラセボ (n=353)		未調整 p値
		N	%	N	%	
主要評価 項目	肝線維化の悪化を 伴わないMASHの消失	138	19.2	52	14.7	0.0659
主な副次 評価項目	肝線維化の 1ステージ以上の改善	176	24.5	79	22.4	0.4457

From: https://www.natap.org/2020/AASLD/AASLD_162.htm

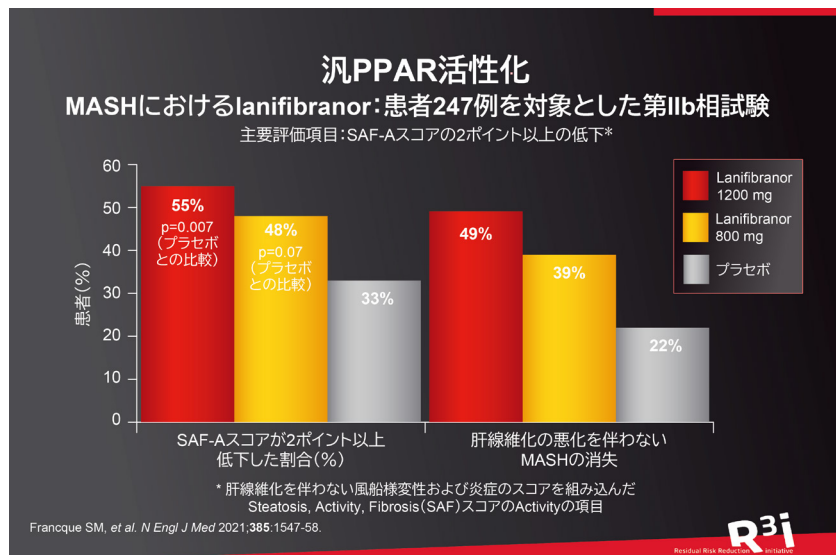


標的候補としてのPPAR α / δ 活性化

PPAR α / δ 作動薬はMAFLD/MASHにおいて話題の中心にあった。これらの作動薬の最初の薬剤であったelafibranorは、RESOLVE-IT第III相試験において肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失という組織学的主要評価項目が達成されなかったため開発中止となった¹。

参考文献:

1. <https://inthought.com/analysis/genfit-terminates-resolve-it-trial-elafibranor-MASH/>

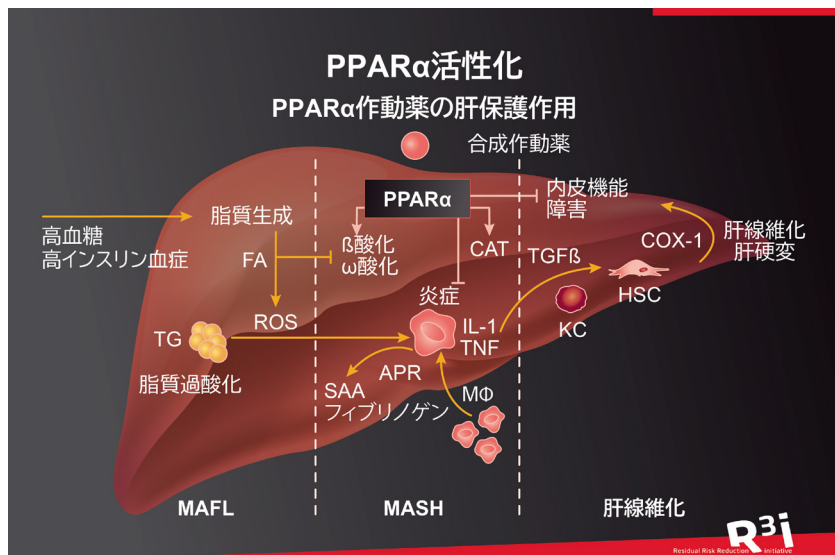


汎PPAR活性化

PPARの3つすべてのアイソタイプに対する汎PPAR作動薬であるlanifibranor (IVA337)は、肝硬変を伴わないMASH患者において、主要評価項目と主な有効性副次評価項目を達成し、肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失とMASHの悪化を伴わない肝線維化の改善に対して有意な効果を示した。lanifibranor群では肝酵素値が低下し、ほとんどの脂質、炎症および肝線維化のバイオマーカー値が改善した¹。現在、第III相試験(NCT04849728)が進行中である。

参考文献:

Francque SM, et al. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.



PPAR α 活性化

治療標的候補としてPPAR α に注目が集まったのは、MASH患者を対象に初めて実施されたゲムフィブロジルの試験でALT/AST値の低下が認められた20年以上前のことである¹⁾。

PPAR α サブタイプに対する効力と選択性が高い選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α モジュレーター (SPARM α) であるペマフィブラートが開発され²⁾、PPAR α モジュレーターがMAFLD/MASHの治療薬となる可能性が検討されるに至った。

参考文献:

1. Basaranoglu M, *et al. J. Hepatol* 1999;**31**:384.
2. Fruchart JC, *et al. Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:71.



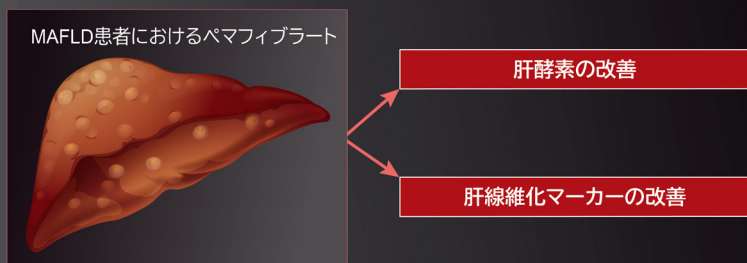
MASHの動物モデルにおけるペマフィブラート

ペマフィブラートは、様々なMAFLD/MASH動物モデルを用いた前臨床試験で好ましい効果を示している¹。MASHのげっ歯類モデルでは、肝機能検査値を低下させ、脂肪肝、風船様変性、炎症および肝線維化を改善した^{2,3}。さらに、食事性脂肪性肝炎に関連する心筋症の新しいマウスモデルでは、肝脂肪変性、脂肪性肝炎、心機能異常を抑制した⁴。

参考文献：

1. Yamashita S, *et al. Metabolites* 2023;**13**: 626.
2. Honda Y, *et al. Sci Rep* 2017;**7**:42477.
3. Sasaki Y, *et al. Sci Rep* 2020;**10**:7818.
4. Kanno K, *et al. Sci Rep* 2022;**12**:2996.

MAFLD/MASHにおけるペマフィブラート:臨床試験



Yamashita S, et al. *Metabolites* 2023;13:626.

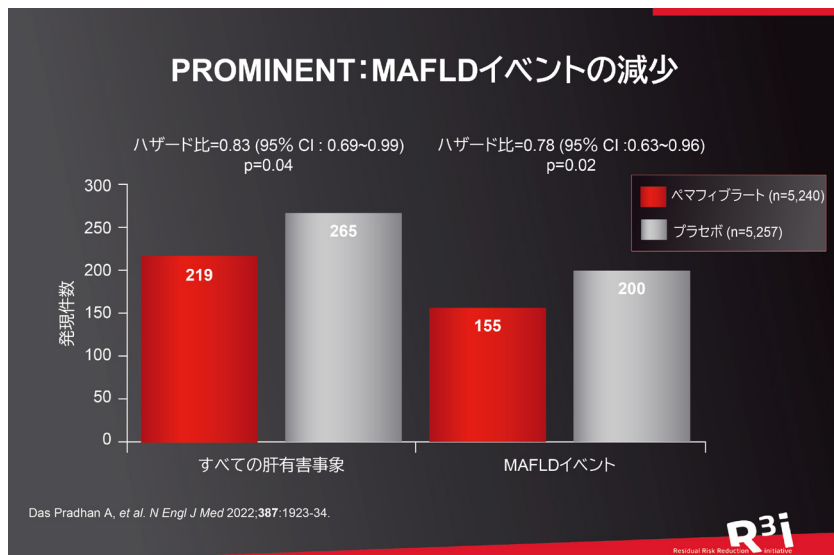
R3i
Residual Risk Reduction Initiator

MAFLD/MASHにおけるペマフィブラート:臨床試験

日本国内で実施された数件の後ろ向き試験では、ペマフィブラートがMAFLDを改善し、血清肝酵素値(ALT、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ)を低下させ、AST/血小板比指数やFIB-4指数などの肝線維化マーカーも改善することが一貫して示されている¹⁻³。また、脂質異常症を有するMAFLD患者にペマフィブラート(0.1mgを1日2回)を12週間投与したところ、血清ALT値が有意に低下した⁴。

参考文献:

1. Hatanaka T, et al. *Intern Med* 2021;**60**:2167-74.
2. Shinozaki S, et al. *Clin Exp Hepatol* 2020;**6**:270-4.
3. Shinozaki S, et al. *Clin Exp Hepatol* 2021;**7**:172-7.
4. Seko Y, et al. *Hepatol Res* 2020;**50**:1328-36.



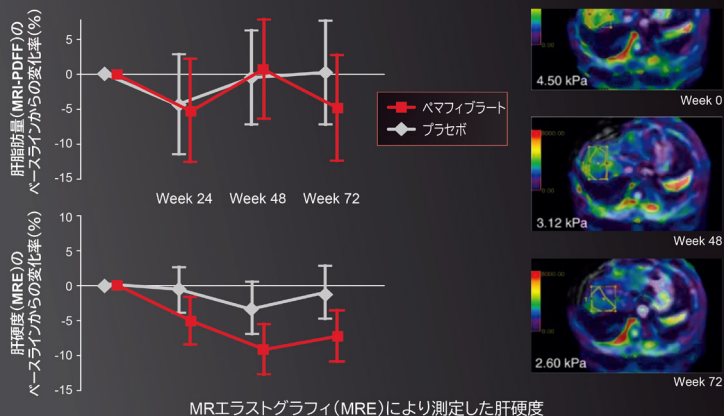
PROMINENT:MAFLDイベントの減少

Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT)試験では、ペマフィブラートの投与により治験責任医師の報告によるMAFLDイベントとすべての肝有害事象が有意に減少することを示唆するエビデンスも得られている。

参考文献:

Das Pradhan A, et al. *N Engl J Med* 2022;**387**:1923-34.

MAFLDにおけるペマフィブラート:第II相試験



Nakajima A, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1263-77.

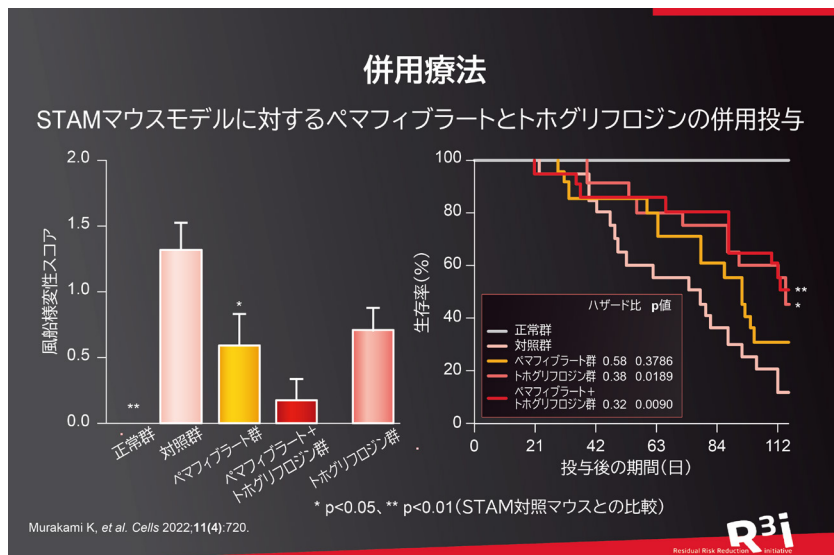
R³i
Residual Risk Reduction. included

MAFLDにおけるペマフィブラート:第II相試験

MAFLD患者118例を対象とした第II相試験では、ペマフィブラート0.2mgを1日2回72週間投与したところ、肝硬度(Week 48以降)、肝酵素値(ALT)およびLDL-Cが低下した。しかし、主要評価項目である肝脂肪量に有意な変化はみられなかった。これらの結果から、ペマフィブラートと肝脂肪量を減少させる可能性のある薬剤との併用投与が有効である可能性が示唆される。

参考文献:

Nakajima A, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1263-77.



併用療法

今後、合理的な併用療法がMAFLD/MASHの効果的な管理方法となる。肝線維化を有するMASH患者を対象として、ペマフィブラート徐放製剤とSGLT-2阻害薬であるトホグリフロジンの併用療法の評価が行われている(NCT05327127)。この戦略は、ペマフィブラートとトホグリフロジンの併用が肝細胞の風船様変性と肝細胞癌の進行を抑制することを示したマウスモデルを用いた前臨床試験の結果により支持されている¹。

参考文献:

1. Murakami K, et al. *Cells* 2022;11(4):720.

要点

- 各PPARサブタイプが脂質代謝、糖代謝、炎症に関与していることから、MAFLD/MASHの新規治療薬としてPPARモジュレーターに関心が集まっている。
- インドでは、MASHの治療薬としてsaroglitazarがインド医薬品管理局により承認されている。
- 汎PPAR作動薬であるlanifibranorは、肝線維化の悪化を伴わないMASHの消失およびMASHの悪化を伴わない肝線維化の改善において有意な効果を示した最初の薬剤候補である。現在、第III相開発が進行中である。
- 実験的および予備的な臨床試験で得られたエビデンスから、SPPARMαであるペマフィブラートがMAFLD/MASHの治療薬となる可能性が示唆される。
- 今後、合理的な併用療法がMAFLD/MASHの効果的な管理方法となる。ペマフィブラートとSGLT-2阻害薬であるトログリフロジンの併用療法の試験が実施されている。
- 最後に、十分な前臨床データが得られているにもかかわらず、いくつかの新規治療薬が失敗に終わっていることから、MAFLDの研究には前臨床データと臨床データのさらなる検討が必要であることが示唆される。

結論

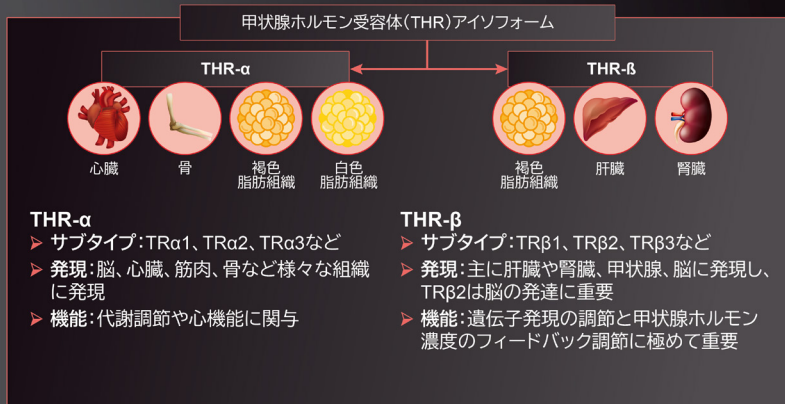
- MAFLDは世界的に大きな課題となっている。MAFLDの発生機序に対する理解は深まっているものの、MAFLD/MASHの治療薬は未だ承認されていない。
- 現在、MASH患者を対象に、セマグルチドなどのGLP-1受容体作動薬やダバグリフロジン、resmetirom、lanifibranorなどのSGLT-2阻害薬の第III相試験が進行中である。MASHに対する合理的な併用療法として、ペマフィブラートとSGLT-2阻害薬との併用療法の試験が実施されている。
- 最後に、十分な前臨床データが得られているにもかかわらず、いくつかの新規治療薬が失敗に終わっていることから、MAFLDの研究には前臨床データと臨床データのさらなる検討が必要であることが示唆される。

MASHにおける THR- β 作動薬

セクション

6

甲状腺ホルモン受容体(THR)の種類



甲状腺ホルモン受容体(THR)の種類はTHR-αとTHR-βの主に2つのアイソフォームに分けられる

THR-α:

TRα1、TRα2、TRα3などのサブタイプがある。脳、心臓、筋肉、骨などの様々な組織に発現し、代謝調節や心機能に関与している。

THR-β:

TRβ1、TRβ2、TRβ3などのサブタイプがある。主に肝臓や腎臓、甲状腺、脳に発現する。TRβ2は脳の発達に重要である。

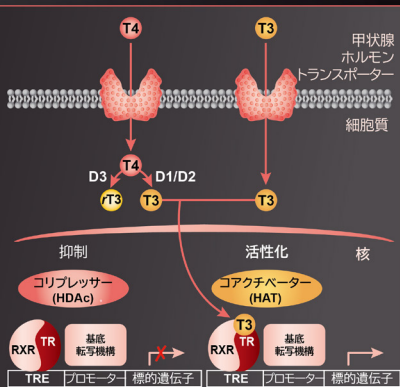
これらのTHR-βは遺伝子発現の調節と甲状腺ホルモン濃度のフィードバック調節に極めて重要である。

アイソフォームによって主な発現組織が異なり、身体の調節機構においてそれぞれ特有の役割を担っている。

THRの作用機序

甲状腺ホルモン受容体は遺伝子発現に作用することにより、多くの生理学的プロセスの調節において重要な役割を担っている。

- ▶ リガンド結合: 甲状腺ホルモン(T3/T4)に高親和性に結合
- ▶ 遺伝子調節: ホルモンと結合すると、多くの場合、レチノイドX受容体(RXR)と二量体を形成し、標的遺伝子プロモーターの甲状腺ホルモン応答配列(TRE)に結合して転写に影響を及ぼす
- ▶ 共調節因子: 共調節因子またはコリプレッサーを動員して標的遺伝子の転写活性を調節



甲状腺ホルモン受容体(THR)の作用機序と遺伝子発現における役割

T4とT3は甲状腺ホルモントランスポーターを介して細胞に取込まれる。T4はD1/D2またはD3酵素を介してT3またはrT3に変換される。

THRは甲状腺ホルモンT3およびT4に対して高い親和性を示す。ホルモンに結合すると、多くの場合、レチノイドX受容体(RXR)と二量体を形成し、標的遺伝子プロモーターの甲状腺ホルモン応答配列(TRE)に結合する。この結合は転写プロセスに大きな影響を及ぼす。

共調節因子は遺伝子転写において極めて重要な役割を担っている。

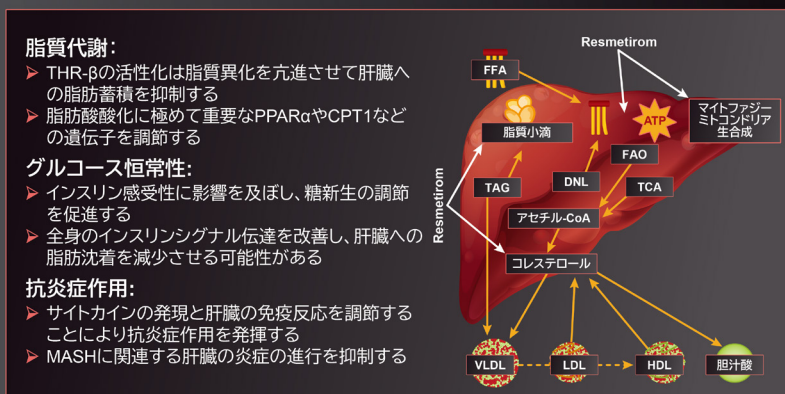
- ・ 抑制: HDACなどのコリプレッサーを動員して遺伝子転写を抑制する。
- ・ 活性化: HATなどのコアクチベーターに結合して転写を促進する。

代謝異常関連脂肪性肝炎
(MASH)における
甲状腺ホルモン受容体 β (THR- β)

R³i

Residual Risk Reduction Evaluation

MASHにおけるTHR-βの作用機序



MASHなどの肝疾患という状況下での脂質代謝、グルコース恒常性および炎症の管理におけるTHR-βの包括的な役割

脂質代謝:

- THR-βの活性化は脂質異化を亢進させることにより脂肪酸酸化に極めて重要なPPARαやCPT1などの遺伝子を調節して肝臓への脂肪蓄積を抑制する。

グルコース恒常性:

- THR-βの活性化はインスリン感受性に影響を及ぼし、糖新生を調節する。
- 全身のインスリンシグナル伝達を改善し、肝臓への脂肪沈着を減少させる可能性がある。

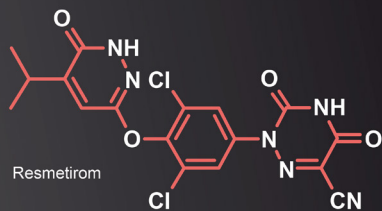
抗炎症作用:

- THR-βはサイトカインの発現に影響を及ぼすことにより炎症を抑制すると考えられる。
- MASHにおける肝臓の炎症の進行を抑制する。

resmetiromは様々な代謝経路に影響を及ぼす。

- 脂質生成(TAG、FFA)、酸化(FAO)およびエネルギー産生(ATP)に関与している。
- コレステロール、VLDL、LDL、HDLおよび胆汁酸生成に影響を及ぼす。

resmetirom: MASHの治療薬としてFDAが承認した
初の甲状腺ホルモン受容体β作動薬



- ▶ 選択的甲状腺ホルモン受容体β (THR-β) 作動薬
- ▶ 代謝異常関連脂肪性肝炎 (MASH) の治療薬としてFDAが承認した初のTHR-β作動薬

resmetiromの作用機序

THR-βの活性化:

- resmetiromはTHR-βを選択的に標的とし、遺伝子発現を誘導して以下を促進する。
- 脂肪酸酸化: 脂質異化を亢進させて肝脂肪変性を抑制する
- インスリン感受性の改善: 糖代謝およびインスリンシグナル伝達を促進する
- 抗炎症反応: 肝臓の免疫反応を調節して炎症の抑制を促す

resmetiromの臨床的有効性

第II相および第III相試験において肝組織学的所見の意味のある改善が認められた：

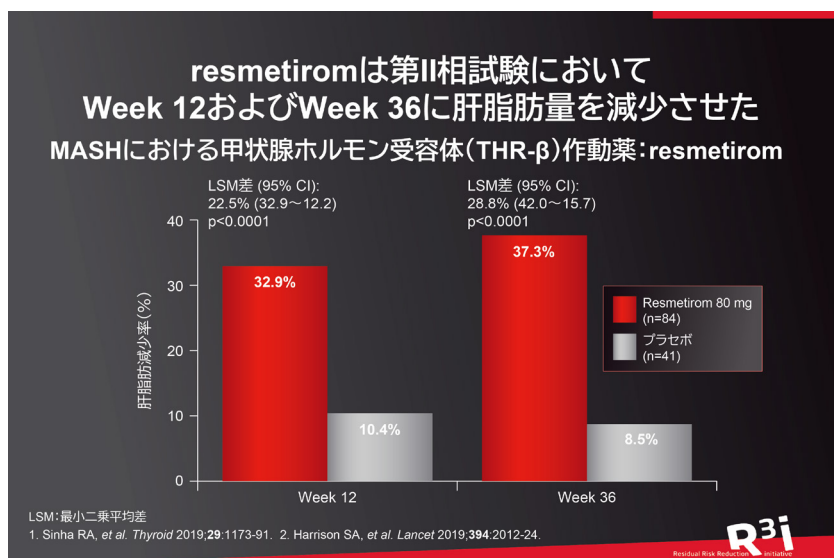
- 肝脂肪量の減少
- 炎症および肝線維化の抑制
- MASH患者における代謝パラメータの改善

評価項目の達成：

- 肝生検によるMAS (MAFLD Activity Score) の意味のある改善
- 肝酵素および脂質プロファイルなどの脂質代謝マーカーの改善

R³i

Residual Risk Reduction Evaluation



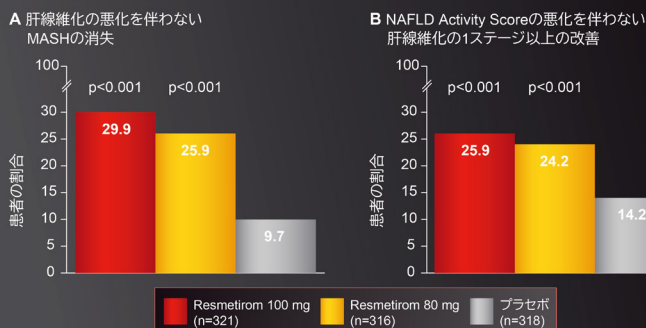
第II相試験において、生検でMASH(肝線維化ステージ1~3)と診断され、ベースライン時の肝脂肪率が10%以上の患者84例を対象に肝臓を標的とする選択的THR-β作動薬のresmetirom(MGL-3136)が評価された。resmetiromによりWeek 12およびWeek 36に肝脂肪量[MRIによるプロトン密度脂肪分画(MRI-PDFF)により測定]が減少し(いずれも $p < 0.0001$)、肝臓の炎症が改善した。一過性の下痢と悪心が高頻度に報告された。

参考文献:

1. Sinha RA, et al. *Thyroid* 2019;**29**:1173-91.
2. Harrison SA, et al. *Lancet* 2019;**394**:2012-24.

MASHの悪化を伴わない肝線維化の1ステージ以上の改善

resmetiromの第III相無作為化比較試験



肝線維化ステージF1B、F2またはF3[F0(肝線維化なし)～F4(肝硬変)]の生検で診断された代謝異常関連脂肪性肝炎(MASH)患者966例を対象とした第III相試験では、Week 52にresmetirom 80mg群の24.2%、resmetirom 100mg群の25.9%の患者においてMAFLD Activity Scoreの悪化を伴わない肝線維化の1ステージ以上の改善が認められた。プラセボ群では14.2%であった。両群ともにプラセボ群との差は統計学的に有意であった($p < 0.001$)。

参考文献:

Stephen A. Harrison et al. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.

安全性と副作用

- ▶ 概ね良好な忍容性を示し、副作用は管理可能
- ▶ 高頻度に報告された副作用は頭痛、悪心および軽度の胃腸障害

結論

- resmetiromはTHR-βを標的として肝臓の健康と代謝機能を改善することによりMASHの治療を大きく前進させた。
- 進行中の調査および市販後データにより様々な集団における長期の有効性および安全性プロファイルがさらに明らかになるであろう。

MAFLD/MASHの 管理に関する ガイドラインの推奨事項

セクション

7

MAFLD/MASHの管理に関する ガイドラインの推奨事項

EASD：欧州糖尿病学会
EASL：欧州肝臓学会
EASO：欧州肥満学会

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

非侵襲的検査は様々な医療環境において リスクの層別化を目的として行う

プライマリケア¹

検査対象:
心代謝リスク因子を
多く有する者



目的: MASLDのリスクの
ない者を除外する

二次／三次医療¹

検査対象:
MASLDと診断された者

目的: リスクがある者または
予後不良の者を特定し、
病態の進展をモニタリングする

非侵襲的検査はプライマリケア、糖尿病クリニック、三次医療など
様々な医療環境において肝線維化リスクの層別化を目的として行う²

スコア算出	画像検査	血液検査
FIB-4 基本的な4つのパラメータ に基づくアルゴリズム: ▶ 年齢 ▶ ALT ▶ AST ▶ 血小板数	VFTE 肝線維化および肝硬 変の代替指標として 肝硬度を測定する 	ELF™ 血清肝線維化 マーカーを直接 測定する 
ほとんどの医療環境で安価かつ簡単に幅広く利用できる	治療現場で迅速に行うことができる 普及が進んでいる	検体採取が容易

略語: ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ELF™:Enhanced Liver Fibrosis, FIB-4: fibrosis-4, MASLD:代謝異常関連脂肪性肝疾患, VFTE: vibration-controlled transient elastography
 1. Marchesini G *et al.* *J Hepatol* 2016;**64**:1388-1402. 2. Anstee QM *et al.* *J Hepatol* 2022;**76**:1362-78.

R3i

Residual Risk Reduction Initiative

プライマリケア、糖尿病クリニック、三次医療など様々な医療環境で肝線維化リスクの層別化に非侵襲的検査のデータが用いられている。これはリスク因子に基づく患者の層別化が重要であることを強調するものである。

プライマリケアでは、代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)のリスクのない者を除外することを目的として、心代謝リスク因子を多く有する者に重点を置いている。

二次／三次医療では、予後不良のリスクがある者を特定し、病態の進展をモニタリングすることを目的として、MASLDと診断された者に重点を置いている。

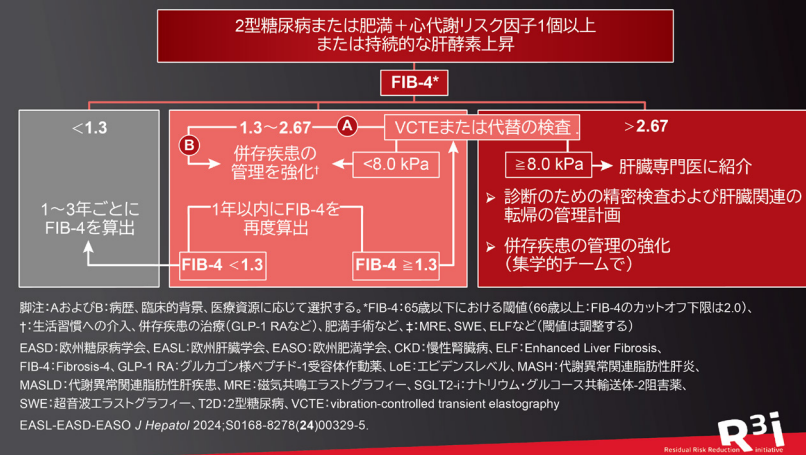
図中の検査の説明

- FIB-4: 年齢、ALT、AST、血小板数の4つの因子からスコアを算出する。安価で容易に算出でき、広く利用できる。
- VFTE(vibration-controlled transient elastography): 肝線維化および肝硬変の代替指標として肝硬度を測定する。治療現場で行う非侵襲的な検査で、普及が進んでいる。
- ELF™(Enhanced Liver Fibrosis): 血清肝線維化マーカーを直接測定するための非侵襲的な血液検査

参考文献:

1. Marchesini G *et al.* *J Hepatol* 2016;**64**:1388-402.
2. Anstee QM *et al.* *J Hepatol* 2022;**76**:1362-78.

2024年に公表された新しいEASD-EASL-EASOガイドライン



心代謝リスク因子を1個以上有するまたは肝酵素上昇を認める肥満の2型糖尿病患者に関する新しいEASD-EASL-EASOガイドライン(2024)を図にまとめ、FIB-4スコアによる肝線維化リスクの評価手順を概説している。スコアに基づいてその後の対応を決定する。

- FIB-4スコア1.3未満: 1~3年ごとにFIB-4スコアを算出する。
- FIB-4スコア1.3~2.67: 2つの選択肢から選択する。
 - 選択肢A: VCTE(vibration-controlled transient elastography)または代替の検査を行う。
 - VCTEが8.0 kPa未満の場合は1年以内にFIB-4を再度算出する。
 - VCTEが8.0 kPa以上の場合は肝臓専門医に紹介する。
 - 選択肢B: 併存疾患の管理を強化し、1年以内にFIB-4スコアを再度算出する。
 - FIB-4が1.3未満の場合はモニタリングを継続する。
 - FIB-4が1.3以上の場合はさらに評価を行う。
- FIB-4スコアが2.67以上の場合は肝臓専門医に紹介して診断のための精密検査を行い、管理計画を立て、集学的チームを組んで肝臓関連の転帰および併存疾患の管理の強化に重点的に取り組む。

参考文献:

EASL-EASD-EASO *J Hepatol* 2024;S0168-8278(24)00329-5.

2024年に公表された新しいEASD-EASL-EASOガイドライン

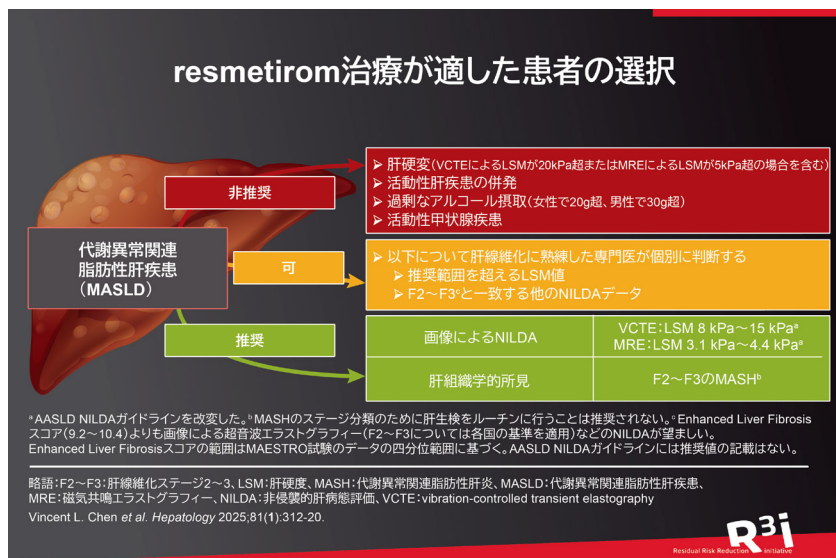
GLP-1RAはMASH(代償性肝硬変を含む)患者に安全に使用することができ、心代謝関連の転帰を改善するため適応症(2型糖尿病および肥満)に合わせて使用する
(LoE 2:強い推奨、強いコンセンサス)

SGLT2阻害薬はMASLD患者に安全に使用することができ、適応症(2型糖尿病、心不全およびCKD)に合わせて使用する
(LoE 3:強い推奨、強いコンセンサス)

resmetiromを投与した患者の 安全性と有効性のモニタリングに関する AASLDの推奨事項

AASLD：米国肝臓病学会

R³i
Residual Risk Reduction Initiative



代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD) に対する resmetirom 治療に適した患者を選択する基準:

1. 非推奨: 肝硬変患者、活動性肝疾患を併発している患者、多量のアルコールを摂取している患者または活動性甲状腺疾患患者
2. 推奨: 画像による非侵襲的肝病態評価 (NILDA) または肝組織学的検査を受けた MASLD 患者では、肝硬度 (LSM) が vibration-controlled transient elastography (VCTE) で 8 ~ 15 kPa、MR エラストグラフィー (MRE) で 3.1 ~ 4.4 kPa の範囲内にあり、肝組織学的検査で肝線維化ステージ 2 ~ 3 (F2 ~ F3) の場合に推奨される。
3. 可: LSM 値が推奨範囲を超える症例については、専門医が他の一貫した NILDA データを考慮して個別に判断する。

参考文献:

Vincent L. Chen *et al.* *Hepatology* 2025;81(1):312-20.

12か月間のresmetirom治療中の 安全性および有効性の評価

	安全性／有効性の評価	安全性の評価		有効性の評価	
期間	肝機能パネル ^a	甲状腺機能 ^b	脂質 プロファイル ^c	非侵襲的な 肝硬度測定 ^d	MRI-PDFF ^e
治療開始前	✓	✓	✓	✓	考慮
3ヵ月後	✓				
6ヵ月後	✓	✓	✓		
12ヵ月後	✓	✓	✓	ベースライン時に、画像による NILDAを行った場合は 再度実施する	ベースラインデータが得られ ている場合は再度実施を考慮する

脚注： 治療中のすべての患者に推奨 検査が適した患者に推奨
 実施可能性に応じて任意で実施

^a安全性の評価として肝機能パネル(総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALT、AST)をモニタリングする。
^bresmetiromにより特にレボチロキシン補充療法中の患者においてTSHおよび遊離T4がわずかに減少した。甲状腺ホルモン補充療法中の患者ではTSHおよび遊離T4検査による甲状腺機能のモニタリングが推奨される。^cresmetiromの投与によりプラセボと比較してLDL-C値が低下した。スタチンの調節が必要と考えられ、場合により心臓の心血管リスクおよびLDL-C目標値に応じて脂質低下療法を追加する。
^d可能であればベースライン時に画像による肝硬度の測定を行うことが強く推奨される。12か月後に再度測定する。^eMAESTRONASH試験ではMRI-PDFFのベースラインから12か月後までの改善(低下)が30%未満であることが組織学的所見の改善が認められないことと強く関連した。VCTEによるControlled Attenuation Parameterの変化は治療による組織学的所見の改善と関連しないため、resmetirom治療の効果の判定に用いるべきではない。

Vincent L. Chen *et al.* *Hepatology* 2025;81(1):312-20.

R3i
 Realistic Risk Reduction Initiative

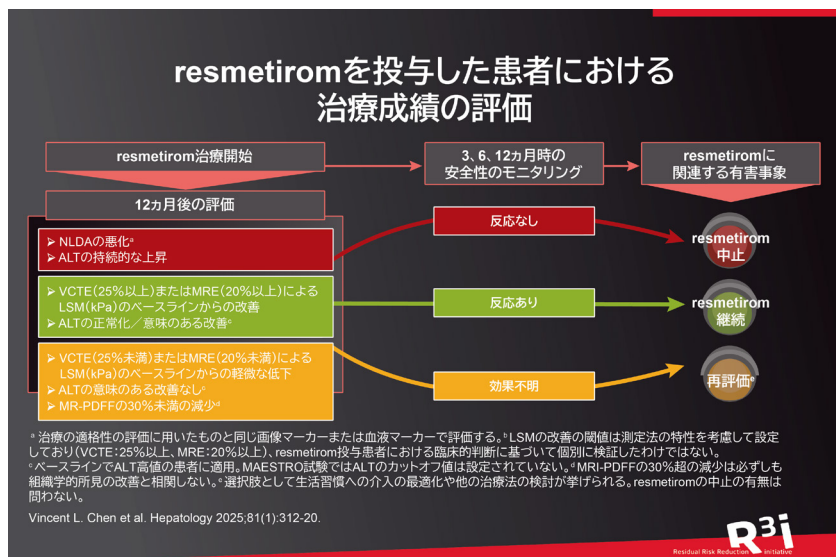
12か月間のresmetirom治療中の 安全性および有効性の評価

評価はベースライン、治療開始後3か月、6か月、12か月に行う。

- **安全性の評価：**
 - 肝機能パネル：評価時期にかかわらずすべての患者に推奨される。これには総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、ALTおよびASTのモニタリングが含まれる。
 - 甲状腺機能：TSHおよび遊離T4の低下が認められたため、特にレボチロキシン補充療法中の患者では甲状腺機能をモニタリングすることが推奨される。
 - 脂質プロファイル：すべての評価時に推奨される。場合によってスタチン治療を調節する。
- **有効性の評価：**
 - 非侵襲的な肝硬度測定：治療開始前と開始後12か月時に実施する。ベースライン時または画像検査(NILDAなど)を行った場合に推奨される。
 - MRI-PDFF：ベースライン(任意)および治療開始後12か月時に肝脂肪量の減少を評価する。30%を超える場合に意味のある減少とみなされる。

参考文献：

Vincent L. Chen *et al.* *Hepatology* 2025;81(1):312-20.



resmetiromを投与した患者における治療成績の評価

このプロセスでは効果の経過を明らかにするため12ヵ月後の患者の反応を評価する。

1. 反応なし(レッドゾーン):

- 指標: 非侵襲的肝病態評価(NILDA)結果の悪化又はALT値の持続的な上昇
- 措置: resmetiromを中止する。

2. 反応あり(グリーンゾーン):

- 指標: 肝硬度 (LSM) の意味のある改善またはALTの正常化 / 意味のある改善
- 措置: resmetiromを継続する。

3. 効果不明(イエローゾーン):

- 指標: LSMの軽微な低下、ALTの軽微な改善またはMRIによるプロトン密度脂肪分画(MRI-PDFF)の30%未満の減少
- 措置: 治療方法を見直し、生活習慣の改善や他の治療法を考慮する。

参考文献:

Vincent L. Chen *et al. Hepatology* 2025;**81**(1):312-20.

略語

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CKD	慢性腎臓病
CI	信頼区間
CVD	心血管疾患
ELF test	Enhanced Liver Fibrosisスコア
ER	小胞体
FFA	遊離脂肪酸
FGF	線維芽細胞増殖因子
FXR	farnesoid X受容体
GI	消化管
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激 ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HCC	肝細胞癌
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール
LT	肝移植
MAFLD	代謝異常関連脂肪性肝疾患
MASH	代謝異常関連脂肪性肝炎
MENA	中東・北アフリカ

MRI	磁気共鳴画像法
MRI-PDFF	MRIによるプロトン密度脂肪分画
MAFL	代謝異常関連脂肪肝
PNPLA3	パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有3
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α
SGLT-2	ナトリウム・グルコース共輸送体-2
SPPARM	選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α モジュレーター
T2DM	2型糖尿病
THR	甲状腺ホルモン受容体

R3i

Residual Risk Reduction initiative