

教えて! 古橋先生! 心血管・腎・代謝(CKM)症候群とは?

# CKM症候群×脂肪性肝疾患の 新基準 ~肝疾患患者と 心血管イベント~

監修：札幌医科大学 内科学講座 循環病態内科学分野  
心臓・血管内科学部門 / 代謝・腎臓内科学部門 教授 古橋 真人 先生



(2025年12月取材)

脂肪肝に関する考え方の変遷について教えてください。

**肝**臓に脂肪が過剰に蓄積した状態を脂肪肝(fatty liver)といいます。脂肪肝の原因としては、大量の飲酒が原因のアルコール性肝障害(alcoholic liver disease:ALD)が有名ですが、近年はアルコールをほとんど飲まない人に起こる、非アルコール性脂肪性肝臓疾患(nonalcoholic fatty liver disease:NAFLD)や、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)が増加しており、過栄養や運動不足が肝硬変や肝がんのリスクとなることが明確になっています。また、NAFLD/NASHでは、心血管疾患(cardiovascular disease:CVD)のリスクが増大することも問題です。実際にNAFLDの患者の自然歴を検討した研究では、肝疾患に起因するものよりも心血管死が多かったことが報告され<sup>1)2)</sup>、同じくCVDの原因となるメタボリックシンドローム(metabolic syndrome:MetS)との

関連も議論されるようになりました。

その後、「非アルコール性」という定義ではNAFLD/NASHの中核を成す代謝機能異常を正しく表現できていない点が問題視されるようになり、2020年に新たに代謝異常に関連する脂肪性肝疾患(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease:MAFLD)が提唱されました<sup>3)</sup>。さらにその後、“alcoholic(アルコール依存症)”や“fatty(太っている)”といった用語がネガティブな印象を与え、患者への誤解・偏見をまねくスティグマではないかという考えから、2023年に代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease:MASLD)、代謝機能障害関連脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis:MASH)と呼称することになり、fatty liverも脂肪性肝疾患を包括する用語として、steatotic liver disease(SLD)に変更されることになりました<sup>4)</sup>。MASLDは中等度未満の飲酒習慣で、心代謝系危険因子(肥満、高血糖、高血圧、高中性脂肪、低HDLコレステロール)の5項目中1項目以上満たすものを指します(表)<sup>4)5)</sup>。

表 脂肪性肝疾患

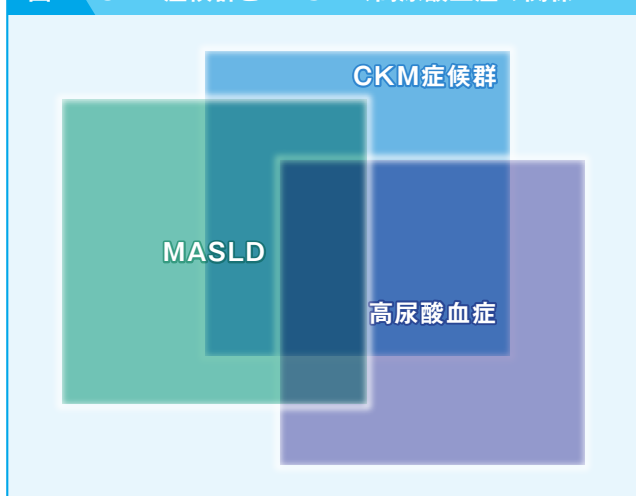
従来名称	脂肪肝(fatty liver)	肝臓に脂肪が過剰に蓄積している状態
	アルコール性肝障害(alcoholic liver disease:ALD)	エタノール換算で1日60gの常習飲酒(多くは5年以上)があるもの
	非アルコール性脂肪性肝臓疾患(nonalcoholic fatty liver disease:NAFLD)	エタノール換算で男性30g/日未満、女性20g/日未満の飲酒習慣でウイルス感染等の要因が認められないもの
	非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)	NAFLDの中でも、肝炎を発症した進行性の状態
現在の名称	脂肪性肝疾患(steatotic liver disease:SLD)	肝臓に脂肪が過剰に蓄積している状態
	アルコール関連肝疾患(alcoholic associated liver disease:ALD)	飲酒量(エタノール換算)が右記を超えるもの 女性 >50g/日(>350g/週) 男性 >60g/日(>420g/週)
	代謝異常関連脂肪性肝疾患(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease:MASLD)	飲酒量(エタノール換算)が右記を超えず、心代謝系危険因子(肥満、高血糖、高血圧、高中性脂肪、低LDLコレステロール)を1つ以上有するもの 女性 <20g/日(<140g/週) 男性 <30g/日(<210g/週)
	代謝異常関連脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis:MASH)	MASLDの中でも肝炎を発症した進行性の状態
	代謝機能障害アルコール関連肝疾患(metabolic and alcohol related/associated liver disease:MetALD)	中等度に飲酒 <sup>*)</sup> し、心代謝系危険因子を1つ以上有するALDとMASLDの中間に位置するもの *飲酒量(エタノール換算) 女性 20~50g/日(140~350g/週) 男性 30~60g/日(210~420g/週)
	特定成因脂肪性肝疾患(specific aetiology steatotic liver disease:Specific Aetiology SLD)	薬物や単一遺伝子病等の特定の成因を有するもの
	成因不明脂肪性肝疾患(cryptogenic steatotic liver disease: cryptogenic SLD)	ALD、MASLD、MetALDのいずれにも該当せず、成因不明のもの

## 内臓脂肪の観点から CKM症候群と関連する病態に ついて教えてください。

これまで紹介してきた脂肪性肝疾患も心血管・腎・代謝 (cardiovascular-kidney-metabolic:CKM) 症候群の構成要素の1つです。CKM症候群は脂肪組織の過剰な蓄積や機能不全といったMASLDと共通の代謝機能異常を基盤とするため、両者は相互に関係すると考えられます。実際に、私たちが実施している円山クリニック健診コホート研究のデータを用いて、MASLDと慢性腎臓病 (chronic kidney disease:CKD) や虚血性心疾患の関連を検討したところ、MASLDはCKDや虚血性心疾患の危険因子であるとの成績が得られました<sup>6)7)</sup>。また、CKM症候群のステージ分類にMASLDは含まれていません (No.1参照) が、Stage 2にCKDを有さないMASLDを、Stage 3にCKDを有するMASLDをそれぞれ加え、修正したステージ分類で冠動脈疾患 (coronary artery disease:CAD) の新規発症率を比較検討したところ、MASLDを加えないステージ分類に比べて、ハザード性がより明確になり、またCADの新規発症に関与する因子を機械学習で検討したところ、MASLDは高血圧に次いで2番目に大きなCADの危険因子でした<sup>8)</sup>。これらのことから、MASLDはCKM症候群の危険因子であると考えられます。

また、その他の要素として尿酸についても注目しています。もともと、内臓脂肪の蓄積と尿酸値の上昇には相関関係が知られていますし、我々の研究でも、MAFLDがある群では、無い群に比べ、確かに尿酸値が高いということが示されました (MAFLD(+) 群  $6.1 \pm 1.3$  vs MAFLD(-) 群  $5.1 \pm 1.3$  ( $p < 0.0001$ ))<sup>9)</sup>。尿酸降下薬のCKD、CVDの発症・進展抑制効果は報告によって様々であり、未だ明確となっていませんが、高尿酸血症はCKM症候群やMASLDと病態の一部を共有する疾患なのではないかと考えています (図)。

図 CKM症候群とMASLD、高尿酸血症の関係



古橋 真人先生への取材内容を基に作図

## 内臓脂肪の観点から 生活指導の重要性や薬物療法に ついて教えてください。

**肝** 臓への脂肪蓄積のバイオマーカーとして、FLI (fatty liver index)<sup>\*</sup>が挙げられますが、我々が円山クリニック健診コホート研究の10年間のフォローアップ調査を行ったところ、FLIが高いほど糖尿病、高血圧、CKD、虚血性心疾患それぞれの新規発症リスクが高くなるという結果が得られました<sup>10)11)12)13)</sup>。また、機械学習により糖尿病及び高血圧の新規発症の予測因子を検討したところ、FLIは糖尿病ではHbA1c、空腹時血糖に次ぐ第3位、高血圧では収縮期血圧、拡張期血圧に次ぐ第3位の予測因子となり、FLIの各構成成分もそれぞれの疾患で上位に位置していました<sup>14)15)</sup>。したがって、肝臓への脂肪蓄積はCKM症候群のステージ1～2の段階であるという認識のもと、CVDの発症リスクを念頭に置いた包括的治療が望ましいと言えます。

海外ではMASLDに対する新規治療薬の臨床試験も行われていますし、私たちのグループでもFLI及びその構成因子に着目して研究を行っていますが、現状ではMASLDの治療は肥満の是正と各基礎疾患に対する薬物治療が基本です。内臓脂肪をCKM症候群の始まりと捉え、ステージを重症化させないことを意識して、各疾患ガイドラインを参考に治療を進めていただければと思います。

※ fatty liver indexは、特定検診の肝機能の検査項目 (BMI、腹囲、 $\gamma$ -GT、TGの4つの項目) を用いて算出される脂肪肝の指標。一般社団法人日本動脈硬化学会のHPで計算ツールが公開されている<sup>16)</sup>。

### 参考文献

- 1) Leon A Adams, et al. Gastroenterology.; 129(1): 113-121, 2005.
- 2) Paul Angulo, et al. Gastroenterology.; 149(2): 389-397, 2015.
- 3) Mohammed Eslam, et al. J Hepatol.; 73(1): 202-209, 2020.
- 4) 日本消化器病学会. 脂肪性肝疾患の日本語病名に関して (2024年8月22日). <https://www.jsge.or.jp/news/20240820-3/> (参照日: 2026年2月24日)
- 5) 日本消化器病学会. 脂肪性肝疾患の診断基準に関して (2026年2月2日). <https://www.jsge.or.jp/news/20260202/> (参照日: 2026年2月24日)
- 6) Mori K, et al. Hepatol Res.; 55(1): 34-45, 2025.
- 7) Ogawa T, et al. Circ Rep.; 7(5): 350-358, 2025.
- 8) Kawaharata W, et al. J Am Heart Assoc.; 14(16): e043173, 2025.
- 9) Tanaka M, et al. Nephrol Dial Transplant.; 38(3): 700-711, 2023.
- 10) Higashiura Y, et al. Sci Rep.; 11(1): 12830, 2021.
- 11) Higashiura Y, et al. J Am Heart Assoc.; 10(14): e021430, 2021.
- 12) Takahashi S, et al. Sci Rep.; 11(1): 8606, 2021.
- 13) Mori K, et al. Hepatol Res.; 52(8): 687-698, 2022.
- 14) Tanaka M, et al. Diabet Epidemiol Manag.; 13: 100191, 2024.
- 15) Tanaka M, et al. Clin Exp Hypertens.; 47(1): 2449613, 2025.
- 16) 日本動脈硬化学会. Fatty Liver Index (FLI) 計算ツール <https://www.j-athero.org/tools/fli.html> (参照日: 2026年2月24日)