【生活習慣の改善】食事と身体活動・運動の指導

体重減少の目標
- BMI <25 kg/m²: 3-5%: 肝脂肪化の改善
- BMI ≥25 kg/m²: 5%以上: 肝脂肪化の改善, 7%以上：炎症と肝線維化の改善

多職種連携による支援
- 定期的な生活習慣の評価
- 個別化した生活習慣改善プログラム
- 行動療法

肝疾患のマネージメント	MASLDの改善を目的とした併存疾患のマネージメント		
	肥満症	2型糖尿病	脂質異常症
GLP-1受容体作動薬 (セマグルチド*注1) (F2/3: エビデンス A: 推奨度 強)*注1			
GIP/GLP-1受容体作動薬 (F2/3: エビデンス B: 推奨度 弱) *注2			
SGLT2阻害薬 (エビデンス B: 推奨度 弱) *注2			
ピオグリタゾン (エビデンス B: 推奨度 弱) *注2			
ビタミンE (エビデンス B: 推奨度 弱) *注2			
レスメチロム (F2/3: 日本未承認薬)			
肝移植 （非代償性肝硬変: BQ）			
	BMI ≥27 kg/m² • GLP-1受容体作動薬*注3 • GIP/GLP-1受容体作動薬*注3 **BMI ≥32 kg/m²** • 減量・代謝改善手術*注4,5	• GLP-1受容体作動薬 • GIP/GLP-1受容体作動薬 • SGLT2阻害薬 • ピオグリタゾン	• スタチン • ペマフィブラート

注釈
図に記載した内容は2026年6月19日時点における日本の状況に基づいたものである。

注1: GLP-1受容体作動薬の中で、セマグルチド（ウゴービ®皮下注）のみMASLDに対する保険適用を取得している。

注2: ~~GLP-1受容体作動薬、~~GIP/GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬、ピオグリタゾン、ビタミンEはMASLDに対する保険適用はない。

注3:肥満症診療に習熟した医師による処方を推奨する。高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当するMASLD患者の場合
・BMIが27 kg/m²以上であり、1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
・BMIが35 kg/m²以上

注4:内科的治療を6か月以上継続しても減量が得られず、下記の①または②に該当するMASLD患者の場合
①BMI32～34.9 kg/m²
糖尿病でHbA1c 8.0以上、高血圧症、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を合併
②BMI35 kg/m²以上

注5: 代償性肝硬変の場合は手術適適応を慎重に判断する

CQ6-1

GLP-1 受容体作動薬は MASLD に有用か？

推奨草案

MASLD に対して，GLP-1 受容体作動薬は有用な選択肢である．なかでも，肝硬変を伴わない MASH で中等度または高度の線維化を有する患者に対しては，セマグルチドの使用を推奨する．

エビデンスレベル

推奨の強さ：強（合意率 100%）

エビデンスレベル：A

解説

MASLD に対する薬物療法の実用化が進んでいる．とくにグルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬（GLP-1RA）は，有望な治療選択肢として注目されている．

GLP-1RA は，視床下部への作用により食欲や摂取エネルギー量を抑制し，膵 β 細胞からのインスリン分泌促進を介して血糖コントロールを改善する．また，脂肪組織からの遊離脂肪酸放出を抑制し，異所性脂肪蓄積を軽減する．さらに，体重減少や代謝改善を通じて肝脂肪蓄積・炎症・線維化の進展を抑えるなど，多面的な肝保護作用を示す．

GLP-1RA の臨床的有効性については多くの試験で検討されている．リラグルチドは LEAN 試験において，MASH が消失した症例が 39%と報告され，プラセボに比べ明らかな改善が認められた [1]．セマグルチドも第 II 相試験で，プラセボに比べて MASH が消失した症例が有意に増加したことが確認されている [2]．さらに，検索期間外のエビデンスとして，2025 年に報告された第Ⅲ相 ESSENCE 試験パート 1 では，肝線維化ステージ 2～3 の MASH 患者（糖尿病の有無を問わず）にセマグルチド 2.4 mg を 72 週投与した結果が示された．セマグルチド群では MASH が消失した症例が 62.9%，線維化が 1 段階以上改善した症例が 36.8%であり，プラセボとの差はそれぞれ 28.7%および 14.4%と有意であった [3]．これらの結果から，セマグルチドは MASLD 治療の標準的治療薬候補としての位置づけを強めている．

2025 年 8 月 15 日には米国食品医薬品局（FDA）が，線維化を有する非肝硬変（F2～F3）の代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）を対象としてセマグルチドを迅速承認（accelerated approval）し [4]，治療選択肢としての臨床的意義がさらに高まった．さらに，本邦においても 2026 年 6 月 19 日にセマグルチド（販売名：ウゴービ®皮下注）が，「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）．ただし，中等度又は高度の線維化を有する場合に限る」を効能または効果として承認された．本承認により，本邦においても中等度～高度線維化を有する非肝硬変 MASH 患者に対してセマグルチドの使用が可能となった．また，リアルワールドデータでは，GLP-1RA 使用が MASLD 患者の肝硬変進展および死亡リスクを有意に低下させることも示されている [5]．これらの知見は，早期からの介入の重要性を支持するものである．

治療による利益（肝脂肪減少，MASH 消失，心血管リスク低減）は，悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状といった主な副作用と比較して大きく，多くの場合副作用は軽度から中等度で忍容性も良好である．ただし，長期使用を想定した際には経済的負担が課題となる．

以上より，MASLD 患者に対する GLP-1RA 治療は，肝脂肪減少および MASH 消失を目的とした有効な選択肢と考えられる．~~とくに，保険適用となる肥満症や 2 型糖尿病を合併した症例では高い効果が期待され，治療選択肢の一つとして検討されうる．~~ただし，長期予後に関するエビデンスを踏まえ，慎重な適応判断が求められる．

文献

1) Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with NASH (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016 Jan 30;387(10019):679-690. （ランダム化比較試験）

2) Newsome PN, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. （ランダム化比較試験）

3) Sanyal AJ, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis. N Engl J Med. 2025 Jun 5;392(21):2089-2099. （ランダム化比較試験）（検索期間外文献）

4) https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-serious-liver-disease-known-mash

5) Kanwal F, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk for Cirrhosis and Related Complications in MASLD. JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(11):1314-1323. （コホート研究）

FRQ6-5

将来 MASLD 治療で期待される薬剤は何か？

回答

将来の MASLD 治療においては，THR-β アゴニスト，GIP/GLP-1 受容体デュアルアゴニスト，グルカゴン/GLP-1 受容体デュアルアゴニスト，GIP/グルカゴン/GLP-1 受容体トリプルアゴニスト，Pan-PPAR 作動薬，FGF21 アナログといった薬剤が中核的役割を担うと考えられる．さらに，併用療法や遺伝子標的治療の進展により，疾患進行の抑制と個別化医療の実現がいっそう期待される．

解説

MASLD の治療はこれまで生活習慣改善が中心であったが，近年の臨床試験の進展により，複数の薬剤が有望な効果を示し，薬物療法の時代が到来しつつある．なかでもとくに注目されているのが，THR-β アゴニスト，GIP/GLP-1 受容体デュアルアゴニスト，グルカゴン/GLP-1 受容体デュアルアゴニスト，GIP/グルカゴン/GLP-1 受容体トリプルアゴニスト，Pan-PPAR 作動薬，そして FGF21 アナログである．

THR-β アゴニストの代表であるレスメチロムは，MAESTRO-NASH 試験（第Ⅲ相）において，線維化を伴う非肝硬変性の代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）（線維化ステージ F2～F3）に対し，MASH 消失および線維化改善の双方でプラセボ対照群と比較して統計学的に有意な優越性を示した．これらの結果に基づき，2024 年に線維化ステージ F2～F3 の MASH に対する世界初の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）に承認された[1]．MAESTRO-NAFLD-1 試験でも MRI-PDFF や肝硬度の改善が報告されており，現在は長期安全性試験や肝硬変を対象とした臨床試験が進行している．THR-β アゴニストは肝臓特異的に脂質代謝を調節する作用を有することから副作用が比較的少ない．

~~GLP-1 受容体作動薬は，体重減少および糖代謝の改善を通じて肝脂肪や炎症を軽減し，さらに心血管疾患や腎機能にも有益な作用をもたらす．セマグルチドは，肝線維化ステージ 2～3 の MASH 患者（糖尿病の有無を問わず）を対象とした ESSENCE 試験（第Ⅲ相）パート 1 において，MASH 消失および 1 段階以上の線維化改善に関してプラセボ対照群より統計学的に有意に優れていた[2]．これらの成績に基づき，2025 年 8 月 15 日に非肝硬変性で線維化を有する MASH（F2～F3 相当）を適応として，FDA より迅速承認（accelerated approval）を受けた．~~GIP/GLP-1 デュアル作動薬であるチルゼパチド，GLP-1/グルカゴンデュアル作動薬である survodutide および efinopegdutide も，MASH（糖尿病の有無を問わず）を対象とした第 II 相試験において良好な有効性を示しており，今後のさらなる検証が期待される[2-4]．

加えて，GIP/GLP-1/グルカゴンの三重作動薬である retatrutide は，MRI-PDFF において肝脂肪量を 80%以上減少させるとともに，ALT，HbA1c，体重といった多面的指標の改善を示している[5]．これらの薬剤は，体重や代謝指標を大きく改善するのみならず，MASLD の病態進展に深く関与する肥満症や代謝異常そのものを包括的に是正しうる潜在力を有している．したがって，今後の MASLD 治療において中核的な役割を担う可能性はきわめて高い．

PPAR 作動薬では，Pan-PPAR アゴニストであるラニフィブラノールが，第 II b 相 NATIVE 試験において SAF スコアの改善および線維化の改善の双方に有意な効果を示した[6]．副作用として軽度の体重増加がみられるものの，忍容性は概して良好であり，現在第Ⅲ相試験（NATiV3）が進行中である．また，PPARα/γ 作動薬であるサログリタゾールは ALT や肝脂肪量の改善効果を示しており，インドではすでに承認されている．PPAR 作動薬は多面的な作用機序を有

することから，代謝異常を伴う MASLD に対する適応範囲が広く，他の薬剤との併用療法としての可能性も高い．

FGF21 アナログでは，efruxifermin が HARMONY 試験において，24 週投与で MASH 解消率 76%，線維化改善率 48%というきわめて高い有効性を示した[7]．また，pegozafermin は ENLIVEN 試験において，24 週投与により線維化改善 27%，MASH 解消 26%を達成しており，いずれも現在第Ⅲ相試験が進行中である[8]．FGF21 は脂肪燃焼促進，インスリン感受性の改善，抗炎症・抗線維化作用など多面的な生物学的効果を有しており，肝外の代謝異常を伴う症例においても高い有用性が期待される．

MASLD の複雑な病態に対応するためには，複数の分子経路を同時に標的とする併用療法の重要性が増している．GLP-1RA＋FGF21 アナログ，ACC＋DGAT2 阻害薬，Pan-PPAR＋SGLT2 阻害薬など，多様な併用療法が現在第Ⅱ/Ⅲ相で検討されており，単剤療法では十分に得られなかった肝脂肪，炎症，線維化の多層的改善が期待されている．病態に応じた併用設計により治療効果を最大化しつつ，副作用の軽減を図ることも可能とされ，今後の治療戦略の中心となると考えられる．

近年では遺伝子標的治療も注目されている．PNPLA3 I148M 多型は MASLD の最大の遺伝的リスク因子であり，これを標的とした siRNA（ARO-PNPLA3）は，第Ⅰ相試験において肝脂肪減少と良好な安全性を示した[9]．また，HSD17B13 を標的とする siRNA やアンチセンスヌクレオチドも第Ⅱ相段階にあり，今後の個別化医療への展開が期待される．

文献

1) Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024；390：497-509（ランダム）

~~Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med 2025；392：2089-2099（ランダム）~~

2) Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med 2024；391：299-310

3) Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. N Engl J Med 2024；391：311-319（ランダム）

4) Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2023；79：888-897（ランダム）

5) Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease：a randomized phase 2a trial. Nat Med 2024；30：2037-2048（ランダム）

6) Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. N Engl J Med 2021；385：1547-1558（ランダム）

7) Harrison SA, Frias JP, Neff G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY)：a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023；8：1080-1093（ランダム）

8) Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue

pegozafermin in NASH. N Engl J Med 2023；389：998-1008（ランダム）
9) Fabbrini E, Rady B, Koshkina A, et al. Phase 1 trials of PNPLA3 siRNA in I148M homozygous patients with MAFLD. N Engl J Med 2024；391：475-476（ランダム）