

從 NAFLD 到 MAFLD/MASLD 人類 21 世紀新興肝病

李美璇

摘要：脂肪肝與全球肥胖流行具有緊密的關聯，而隨著全球經濟發展、飲食與生活方式的改變，肥胖已成為全球重要公共衛生負擔，進而使脂肪肝也成為迫切需要關注的健康議題。嚴重脂肪肝大幅提高罹患末期肝臟疾病風險，包括肝硬化與肝癌。在台灣，肝硬化與肝癌的主要危險因子仍是慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染，在政府與全美的努力之下，隨著新生兒全面施打慢性 B 型肝炎疫苗；慢性 C 型肝炎新穎藥物治療的健保給付，使得病毒清除率大幅提高，並有望在近年達到世界衛生組織清除慢性肝炎病毒的目標。因此，脂肪肝將是在未來數十年誘發末期肝臟疾病的重要危險因子之一；本文針對脂肪肝流行病學研究、臨床預後及近年針對脂肪肝的一系列醫學名詞改變統整介紹，除了解該疾病的重要性之外，更進一步指出未來研究的可能方向，以盼未來能有更多的臨床與科學證據，訂立促進健康生活的方式、早期診斷和介入的預防策略。

關鍵詞：脂肪肝，肥胖，非傳染性疾病，末期肝臟疾病

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:440-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0006

前言

隨著全球大量人口都市化與經濟發展，加上飲食習慣與生活方式的改變，導致全球肥胖率逐年穩步上升。肥胖在近年是重要的全球性健康議題，並且被世界衛生組織描述為「公共衛生危機」。肥胖不止已被定義為慢性疾病，台灣國人的十大死因中，有多項疾病，包括心血管、腎臟疾病、糖尿病、癌症，甚至是末期肝臟疾病密切相關，使之成為不可忽視的公共衛生議題與人類疾病負擔。

而脂肪肝與全球肥胖流行具有緊密的關聯，因此脂肪肝也成為迫切需要關注的健康議題，近年許多研究已發現，嚴重脂肪肝提高罹患末期肝臟疾病，包括肝硬化與肝癌的風險。雖然末期肝臟疾病的主要危險因子是慢性 B 型及 C 型肝炎病毒的感染，然而隨著新生兒全面施打慢性 B 型肝炎疫苗的普及；而慢性 C 型肝炎新穎藥物治療使得病毒清除率大幅提高，在未來數十年，脂肪肝將成為誘發末期肝臟疾病的重要危險因子；根據過去的研究預測，脂肪肝的病例數將持續增加，有望成為 21 世紀的重要肝臟疾病，與肥胖相關的末期肝臟疾病

和死亡數預計將在 2030 年翻倍以上，而成為不可忽視的醫療保健負擔！制定促進健康生活方式、早期診斷和介入的預防策略，才有可能對抗這個複雜而多因素的慢性疾病。

新興肝病：脂肪肝

非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)命名在 1980 年由 Jurgen Ludwig 提出。在臨床觀察中發現，這種肝臟疾病組織學上類似於酒精性肝炎，並可能進展為肝硬化；在 Ludwig 的報告中描述了 20 名患有原因不明的非酒精性脂肪性肝炎，而這些病人的肝臟組織標本特徵包括明顯的脂肪變化，並且伴有肝小葉肝炎(lobular hepatitis)，局部壞死(focal necrosis)，同時具混合性炎症浸潤(mixed inflammatory infiltrates)。大多數樣本中均發現纖維化的跡象；而其中 3 位患者的肝組織中，均可診斷出肝硬化。根據這些患者的臨床分析顯示，這樣的肝臟疾病在女性中更為常見，而大多數患者屬於中度肥胖，許多人同時合併有與肥胖相關的疾病，包括糖尿病和膽囊結石[1]。

國立陽明交通大學臨床醫學研究所

通訊作者聯絡處：李美璇，國立陽明交通大學臨床醫學研究所，台北市北投區立農街二段 155 號。

E-mail: meihlee@nycu.edu.tw

整體來說，非酒精性脂肪肝炎是一個包括範圍廣泛的名詞，指的是飲酒量少或幾乎不飲酒的個案肝細胞中，出現過多的脂肪堆積。特別在西方國家，它已成為最常見的慢性肝臟疾病形式之一，影響了至少 4 分之 1 的人口。進一步來說，非酒精性脂肪肝炎若不加以適當控制，可能會進一步演變為非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，這是一種侵略性的脂肪肝疾病，特點是誘發肝臟發炎，最終發展為肝臟纖維化、肝硬化，甚至導致肝臟衰竭。

脂肪肝的流行病學

脂肪肝病的盛行率與體重過重(overweight)及肥胖(obesity)之間存在密切的相關性。根據 2017 年世界衛生組織的全球衛生觀察數據中，全球 18 歲以上女性超重率為 39.7%，男性為 38.5%[2]。在過去的 20 年當中，身體質量指數(body mass index, BMI)顯著增加，值得進一步關注。近年中國研究資料顯示，華人平均 BMI 從 21.9 kg/m² 上升到 23.5kg/m²，而身體質量指數的逐年提高，吾人可預期脂肪肝的盛行率將呈現平行上升趨勢[3]。

脂肪肝的盛行率，隨診斷方法的不同而有估計上的差異。過去一項大型的統合分析(meta-analysis)整合 237 個研究的結果指出，脂肪肝總體盛行率為 29.6% [95%信賴區間=28.1-31.2%]。盛行率隨著時間進展呈現顯著上升的趨勢，1999 年至 2005 年間為 25.3% [95%信賴區間=22.4-28.4%]，2006 年至 2011 年間為 28.5% [95%信賴區間=26.7-30.3%]，2012 年至 2017 年間為 33.9% [95%信賴區間=31.7-36.1%]； $p < 0.0001$ [4]。另有模型研究估計，2019 年脂肪肝的盛行率為 21.8% [95%信賴區間=18.6-25.0%]，預計到了 2030 年，將上升至 23.2% [95%信賴區間=19.8-26.7%][5]。

脂肪肝的大規模流行病學研究在台灣仍然有限，以參加健康檢查的成人資料發現，經腹部超音波檢測，具有脂肪肝的個案占有相當的比率，約為 46.1%[6]；在社區研究中，若以肝纖維掃描儀(transient elastography)檢測，盛行率約為 50.6%，而腹部超音波則約為 58.6%[7]。在亞洲人口中，雖然肥胖盛行率較西方國家低，但仍有報告顯示，正常

體重或非肥胖的個體中，脂肪肝的盛行率約為 18%[8]。亞洲族群發生高血壓與糖尿病的風險皆高於其他種族，機轉上或許和亞洲人有較高的內臟脂肪與較少肌肉有關[9]。

脂肪肝的危險因子多數與肥胖具緊密關聯，特別在超重或肥胖的成年人當中，不論使用何種診斷技術，脂肪肝的總盛行率約為 50.7% [95%信賴區間=46.9-54.5%][10]。在多數研究中，具有代謝症候群(metabolic syndrome)，包括肥胖、糖尿病、高血壓和中心型肥胖(腰圍增加)，診斷為脂肪肝的機率較高，因此，這些風險因子的組合，是在臨床上轉介患者以診斷脂肪肝的重要指標。

近年亞洲的前瞻性研究中指出，抽菸(3.8-22.6%)和飲用碳酸飲料(22.6-62.2%)等不健康的生活習慣，在目前的社會十分常見，這項報告更指出，不到 30%的個案符合身體活動指南(physical activity guideline)的建議；而不到 50%的人不具帶強度運動的習慣；同時，特別以亞洲的脂肪肝族群中，大多數為長期的久坐，每周坐著的時間中位數約達 42 小時[11]。香港的另一項族群研究中則發現，脂肪肝個案的國際膳食質量指數(dietary quality index-international)得分較低，攝入的蔬菜、水果和維生素 C 較少[12]。整體而言，脂肪肝病和久坐行為、身體活動量低、高熱量攝入和西方飲食的普及息息相關，

脂肪肝病的長期預後

一. 肝臟疾病

過去日本的長期追蹤研究顯示，以超音波診斷的脂肪肝患者，經過中位數約 5.6 年的追蹤以後，約有 0.25%罹患肝細胞癌，經過估計，肝細胞癌的發生率約為 0.043%[13]。這樣的肝細胞癌低發生率與過去在西方國家所進行的追蹤型研究結果十分相似[14,15]，這些西方的研究也發現，脂肪肝患者中，肝臟疾病是前 3 大死亡原因，並且，他們有較高比例被診斷出有肝硬化，以及出現與肝臟相關的併發症，甚至嚴重需要肝臟移植和發展為肝細胞癌[14]。在長期的追蹤過程當中，這些脂肪肝患者往往併發糖尿病或血糖異常，使得有更高的機率進展為末期肝臟疾病，而這些患者若體重增加超過 5 公

斤或胰島素抗性，更易發展為肝纖維化，並且出現更加明顯的肝臟脂肪浸潤[15]。

另一項韓國研究報告發現，非酒精性脂肪肝的肝細胞癌發生率，估計約為每 10 萬人年 23 例，相較於沒有脂肪肝的族群，患有脂肪肝的個案得到肝細胞癌的風險，在考量了其他可能危險因子之下，相對危險性至少達 17 倍，而倘若脂肪肝纖維化指數高 (NAFLD fibrosis score) 和高纖維化分數 (fibrosis-4 score)，則大幅提高肝細胞癌風險[16]。

台灣的長期追蹤研究則發現以超音波診斷為脂肪肝的成年人，發展為肝硬化或肝細胞癌的發生率分別為每 10 萬人年 25.9 和 11.8[6]，該篇研究同時發現，脂肪肝患者罹肝硬化及肝癌的風險較高，特別是在脂肪肝的個案中，至少有 33% 具異常的肝酵素濃度；相對於未有脂肪肝的個案，這些脂肪肝且具肝酵素濃度高者，有較高的罹患肝硬化與肝細胞癌風險，相對危險性分別為 3.51 及 1.91 倍；若限定為非肥胖者 (BMI <25 kg/m²) 或非肥胖且無第 2 型糖尿病的族群，研究結果仍然一致，顯見肝酵素濃度可以作為脂肪肝患者發展為末期肝臟疾病的重要風險管理指標，而這些具較高肝酵素的患者，應在臨床接受追蹤或轉介。

二. 肝外疾病

與脂肪肝相關的肝外疾病發生，以心血管及糖尿病為主。根據美國全國健康營養調查報告[17]，針對 12,253 名成年人進行腹部超音波評估與追指出，診斷有脂肪肝的個案在全因死亡風險增加了 20%，與脂肪肝相關的全因死亡之族群可歸因風險 (population attributable risk) 為 7.5%。除了增加全死因之外，該報告發現，脂肪肝患者相對於非脂肪肝死於肝臟疾病大幅提高，以男性而言，族群可歸因風險明顯高於女性，分別為 68.3% 及 3.5%。

除了肝臟疾病之外，相較於未罹脂肪肝者，脂肪肝的死於糖尿病風險增加，整體族群可歸因風險為 38.0%；男性為 40.8%，女性則為 36.8%；對於心血管疾病死亡族群可歸因風險，男性為 1.1%，女性則為 4.3%；以癌症的死亡而言，脂肪肝在女性中的可歸因風險更高達 11.5%。這樣的研究結果顯示，脂肪肝所誘發的肝外疾病不容忽視。

韓國大型的追蹤研究中曾發現，脂肪肝與肝外

癌症呈現強烈的正向關聯，脂肪肝組的癌症發病率高於非脂肪肝組，發生率分別為 782.9 及 592.8 每 100,000 人年，相對危險性約 1.32；另外，以男性而言，脂肪肝有較高風險罹結腸癌，與非脂肪肝相比，相對危險性為 2 倍左右；以女性而言，脂肪肝患者則有較高的罹乳癌風險，相對危險性為 1.92 倍 [16]。

另一項大型的統合分析系統性蒐集數據後，統整了 10 大型追蹤世代共 182,202 名研究個案，在報告中發現，脂肪肝有顯著較高風險發展包括食道癌，胃癌，胰臟癌或結腸癌等消化道癌症，增加風險約 1.5 倍至 2 倍；而對於肺癌，乳癌，婦科或泌尿系統癌症的風險，則顯著增加了約 1.2 倍至 1.5 倍，而且脂肪肝的風險都獨立於年齡、性別、吸煙、肥胖、糖尿病等傳統危險因子[18]。有鑑於脂肪肝的高盛行率，肝外癌症可能成為另一個重大的健康和經濟問題。

脂肪肝的命名演進與改變

統一的醫學專有名詞和疾病定義方法對於全球提高疾病意識、推動政策變革、辨識高風險族群以及促進臨床診斷和照護的普及性至關重要。不當的命名有可能引發或加劇特定疾病的污名化，同時使得罹病的患者受到排擠邊緣化，甚至最終可能導致健康不平等。

2020 年起，國際肝臟專家組成的專家小組提出對於脂肪肝病的新定義，將過去通用的非酒精性脂肪肝病，改稱為代謝功能異常脂肪肝疾病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)[19]。如前所述，非酒精性脂肪肝是一個較為廣泛的名詞，特別指的是飲酒量少或幾乎不飲酒的個案，過多脂肪堆積在肝細胞中。

而新的定義「MAFLD」的考量與目的，在於更精確反映患者潛在的代謝機制異常和疾病的多樣性，進一步特別強調因代謝失調對於肝臟的影響，甚至進而誘發疾病；在該項定義中，允許更廣泛的患者納入在這個定義，例如：在過去的「NAFLD」定義中，排除了過量飲酒及其他患有慢性 B 型或 C 型肝炎的患者；而在新的「MAFLD」定義之下，則將這類個案納入，藉由擴大定義使未

來的研究與臨床照護可以擴及並嘉惠更多患者。

韓國的大型長期追蹤研究指出，「MAFLD」定義標準，比起過往使用的「NAFLD」更能有效協助識別更多代謝複雜的脂肪肝患者，並辨識罹患心血管疾病的高風險族群[20]；研究指出，從「NAFLD」改為「MAFLD」，可改善代謝性脂肪肝疾病和心血管罹病風險的估計，特別是不同的心血管代謝特徵，辨別臨床相關亞群並分配醫療資源的關鍵。

然而，自 2023 年 6 月，美國肝臟醫學會及歐洲肝臟醫學會則將代謝性脂肪肝改定義為「MASLD」(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)。學者認為，「非酒精」和「脂肪」這 2 個名詞潛在具污名化的可能；另外，酒精量的攝取廣泛是被認為導致肝纖維化、肝硬化與肝癌的重要危險因子，「MAFLD」定義若不考慮酒精量的影響，很有可能使的疾病異質性過高，對於疾病的自然史了解會有混淆[21]。這些專家認為，脂肪肝是個應該保留的重要病理概念，而新的定義中認為，在影像學或組織學中若有脂肪肝(steatosis)，應該進一步依照飲酒量及有無代謝症候群相關危險因子做區隔。如果飲酒量不高(女性少於 20 克/天；男性少於 30 克/天)，且帶有任何一項以下危險因子：

- 一. 身體質量指數(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ，亞洲標準： 23 kg/m^2 ，或腰圍 > 94 公分(男性) 80 公分(女性)。
- 二. 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL)，或餐後 2 小時血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ ($\geq 140 \text{ mg/dL}$)，或糖化血紅蛋白 $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L)，或罹患第 2 型糖尿病。
- 三. 血壓 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或正在使用特定降壓藥物治療。
- 四. 三酸甘油酯 $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL) 或正接受降脂治療。
- 五. 高密度脂蛋白膽固醇 $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dL) 男性，和 $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ (50 mg/dl) 女性，或正接受降脂治療，則可定義為「MASLD」。

其他疾病亞型，則按照酒精攝取量及代謝症候群相關危險因子的有無，進一步作定義與分類。學者認為這樣的名稱可以減少污名，可以改善並提高疾病意識，並增強肝臟疾病診斷。

新舊命名的臨床差異

從「NAFLD」到「MAFLD」的命名轉變，引起了臨床與學界的關注，並且推動展開廣泛的科學研究。有研究指出，利用「MAFLD」的診斷標準，在辨別出具有顯著肝纖維化和更高末期肝臟疾病進展風險的脂肪肝患者方面，被證明是實際且具臨床價值的[8]。然而，「NAFLD」和「MAFLD」定義雖有不同，但是彼此之間的臨床一致性很高，約 81-93% 的脂肪肝患者符合其中任何一類定義分群[22]；而不論被歸為「NAFLD」或「MAFLD」的個案在臨床特徵上，沒有顯著差異[22]。

最新研究中更發現，採用最新命名「MASLD」以後，肝內三酸甘油酯含量超過 5% 的個案中，有 89.2% 同時符合 NAFLD、MAFLD 和 MASLD 的標準，顯示雖然定義不同，但是臨床差異很小[23]。這些不同的脂肪肝定義，可能具有相同的晚期肝病自然史，即是：若不加以控制，當肝內脂肪過度堆積，仍會演化為肝臟發炎、肝纖維化、甚至肝癌[24]。然而，最新定義的「MASLD」整合了先前的多項命名的優點，以統合同質性高的潛在肝臟疾病因為同一類亞型為前提，同時致力於消弭對於疾病的污名，有望發展未來的生物標記或臨床試驗時，更精確而有效的定義臨床病患。

脂肪肝的未來研究展望

不論是 NAFLD、MAFLD 還是 MASLD 患者，在過去研究中，均可能面臨相對較高的各式疾病風險，包括心血管疾病、糖尿病、肝外癌症、肝硬化與肝癌等。因此，提供符合相關術語命名條件的適當疾病預防、早期診斷策略，以及適切的臨床照護和有效的衛生教育，將成為臨床上的重要課題。

在台灣，慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染的盛行率相對較高，隨著抗病毒藥物的廣泛使用，脂肪肝疾病將愈顯重要。因此，我們應該妥善設計適合的追蹤方式，同時照顧合併患有慢性肝炎病毒感染和脂肪肝的患者，以確保他們的健康。在慢性 B 型或 C 型肝炎感染者當中，同時合併有脂肪肝對於他們的病毒標記表現、治療效果、甚至長期臨床疾病風險影響如何，是未來可以致力於

探討的新方向[25]。

由於抗病毒藥物治療的大幅推動，減少了因感染慢性 B 型或 C 型肝炎病毒所造成的末期肝病負擔，評估抗病毒藥物實施前後，脂肪肝對於末期肝病的影响改變，或是了解慢性肝炎病毒感染者在接受抗病毒治療狀態下，脂肪肝對於肝硬化或肝癌的長期風險也是重要課題。

近期前瞻性追蹤研究中發現，脂肪肝顯著增加了肝硬化與肝癌的風險，相對於未被定義為 MASLD 者，MASLD 分別增加了 20% 和 12% 風險，強調了 MASLD 不容忽視的重要性；然而，當比較 MASLD 的存在與否及慢性 B 型或 C 型肝炎病毒感染有無時，慢性病毒型肝炎感染對於末期肝臟疾病的影响卻高於 MASLD。特別是曾經接受抗病毒治療的慢性 B 型或 C 型肝炎患者中，比較 MASLD 組和非 MASLD 組，調整考慮其他可能的干擾因子後，罹患肝硬化及肝癌的風險，相對危險性分別為 1.23 [95% 信賴區間=1.01-1.49] 和 1.32 [95% 信賴區間=1.05-1.65]，這樣的研究結果顯示，在控制或根除慢性肝炎病毒以後，MASLD 的作用可能變得更加突出。研究結果也強調特別在亞洲地區，臨床上優先處理慢性 B 型或 C 型肝炎的重要性；而在慢性肝炎病毒控制以後，MASLD 對於末期肝臟疾病的風險與重要性將可預期[26]。

過去當新的脂肪肝定義，由「NAFLD」轉為「MAFLD」時，推動許多臨床研究的進展；「MAFLD」在定義時，除了已經的影像學或組織學判斷，可以容許脂肪肝以血清標記初步定義，例如，計算過去通用的 fatty liver index，由身體質量指數 BMI、腰圍、三酸甘油酯濃度、 γ -谷氨酰轉胺酶(GGT)計算，或是 hepatic steatotic index，由丙氨酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)、天門冬氨酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST)、BMI、糖尿病與否、性別計算。

然而，新定義的「MASLD」，初步定義脂肪肝時，則是以影像學及組織學為主，在這樣的條件限制之下，無形中限縮了可能的大規模流行病學與臨床研究。在新的定義中，將病患依照特性分成數種同質性較高的亞型，除了 MASLD 之外，包含影像學或組織學中有脂肪肝，且未有飲酒過量者，但不具有任何一個心血管代謝疾病危險因子的隱源性

脂肪肝(cryptogenic steatotic liver disease)、有相當的飲酒量且具任一心血管代謝疾病危險因子的 MetALD，及過量飲酒者(alcoholic liver disease, ALD)，這些亞型對末期肝臟疾病的影响分別如何，是否真能有效區分末期肝臟疾病風險，值得進一步的長期追蹤研究[27]。另外，在過量飲酒者中，酒精濃度量的標準制定，有無特定的閾值，可以協助未來做衛生教育及行為改變使用，也有賴未來學界更仔細的評估。

亞洲和非亞洲族群生活習慣、文化、活動量、和身體組成存在顯著差異，不同國家的研究結果或數據應用有效性如何，值得進一步驗證。儘管與慢性病毒型肝炎相比，脂肪肝所誘發的肝硬化與肝細胞癌的發生率較低，但以群體健康觀點，脂肪肝的盛行率高於族群中慢性 B 型及 C 型肝炎病毒感染盛行率，這也突顯了未來風險分層的需求，如何偵測與辨識嚴重脂肪肝族群，發展有效的生物標記，使該嚴重脂肪肝族群患者進行定期臨床監測策略，將能制定有效的末期肝臟疾病預防策略。

除了肝臟疾病之外，特別是重要的非傳染性慢性疾病，包括心血管疾病、糖尿病、癌症等，脂肪肝所造成的可歸因風險如何，也有待後續的研究，以利評估脂肪肝的預防成效。

結語

肝臟疾病所造成的健康與經濟負擔巨大，台灣 1970 年代開始，啟動了慢性肝炎防治計劃，重點是慢性 B 型及 C 型肝炎。自 1984 年以來，實施了全國新生兒慢性 B 型肝炎疫苗接種計劃，成為全世界第一個全面施打新生兒 B 型肝炎疫苗的國家；2003 年起，慢性病毒型肝炎防治與治療計劃啟動，特別針對慢性 B 型和 C 型肝炎感染者高風險族群健保給付提供抗病毒藥物治療。

這些衛生政策的努力，與世界衛生組織的慢性病毒型肝炎全球衛生戰略不謀而合，旨在實現消除慢性病毒型肝炎對於人類健康的威脅。2019 年起，台灣健保全面給付慢性 C 型肝炎的小分子抗病毒藥物，有望在 2025 年時全面清除慢性 C 型肝炎。

在病毒型肝炎受控制以後，不良飲食與生活習慣、久坐的行為、運動量少等所造成的肥胖與共病、

慢性疾病、脂肪肝等對於健康的威脅將逐漸提升，過去的數十年中，全球肥胖問題不僅成為重大的公共衛生問題，其中，脂肪肝已經成為一場悄無聲息的流行病，與肥胖緊密相連。

脂肪肝是一種複雜的健康狀態，是許多其他疾病的前兆，從過去的「NAFLD」、「MAFLD」到目前「MASLD」，脂肪肝的特點是肝臟中脂肪的積聚，導致發炎反應，並在嚴重情況下引起肝硬化和肝細胞癌。肥胖與脂肪肝之間的微妙相互作用，強調了同時因應這兩個健康問題的全面策略必要性。

生活方式的調整，包括均衡的飲食、定期的身體活動和體重管理，起著至關重要的作用。早期檢測、早期健康介入與有效治療十分重要，因為脂肪肝通常進展到嚴重末期肝臟疾病之前，緩慢以沉默方式進行。實施有效的預防措施，不僅能有效減輕醫療體系負擔，還可能提升整體公共衛生的結果。

展望未來，跨領域的合作和創新在脂肪肝疾病預防的方向將扮演重要角色。個人化的介入措施，並有效利用基因體學和精準醫學方法與角度，設計個人可以執行的，像是活動量與飲食特定措施，具有相當的潛力。科技的整合，例如可穿戴式設備和遠距醫療，可促進適時的健康監測和個人化健康指導，使預防更具可近性與有效性。針對健康環境的推動，制定有效政策，包括在學校、工作場域和社區中的健康宣導，有助於創造並支持持續生活方式的改變，以提升對於疾病風險的認識與自覺，促進健康的生活。

聲明

本文利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- World Health Organization. *Global Health Observatory Data-Overweight and Obesity*, 2017.
- Wu Y, Li Y, Giovannucci E. Potential impact of time trend of lifestyle risk factors on burden of major gastrointestinal cancers in China. *Gastroenterology* 2021;161:1830-41.e8.
- Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-98.
- Estes C, Chan HLY, Chien RN, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:801-11.
- Huang YH, Chan C, Lee HW, et al. Influence of nonalcoholic fatty liver disease with increased liver enzyme levels on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:960-9.e1.
- Cheng PN, Chiu YC, Chiu HC, et al. The application of liver stiffness measurement in residents without overt liver diseases through a community-based screening program. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3193.
- Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int* 2020;40:3018-30.
- Yip TC, Lee HW, Chan WK, et al. Asian perspective on NAFLD-associated HCC. *J Hepatol* 2022;76:726-34.
- Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:619-29.e7.
- Zhang X, Goh GB, Chan WK, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2020;40:2719-31.
- Chan R, Wong VW, Chu WC, et al. Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver

- disease: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015;10:e0139310.
13. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107:253-61.
 14. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
 15. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
 16. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018;68:140-6.
 17. Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, et al. Attributable fractions of nonalcoholic fatty liver disease for mortality in the United States: Results from the third National Health and Nutrition Examination survey with 27 years of follow-up. *Hepatology* 2020;72:430-40.
 18. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: A meta-analysis of observational cohort studies. *Gut* 2022;71:778-88.
 19. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
 20. Lee H, Lee YH, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2138-47. e10.
 21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79:1542-56.
 22. Younossi ZM, Paik JM, Al Shabeeb R, et al. Are there outcome differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease? *Hepatology* 2022;76:1423-37.
 23. Song SJ, Lai JC, Wong GL, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol* 2024;80:e54-6.
 24. Hagstrom H, Vessby J, Ekstedt M, et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol* 2024;80:e76-7.
 25. Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease facilitates hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:581-90.e6.
 26. Lee MH, Chen YT, Huang YH, et al. Chronic viral hepatitis B and C outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1275-85.e2.
 27. Chen YT, Chen TI, Yang TH, et al. Long-term risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma across steatotic liver disease subtypes. *Am J Gastrol* 2024 Apr 22. doi: 10.14309/ajg.000000000002778. Online ahead of print.

From NAFLD to MAFLD/MASLD, Emerging Liver Disease of the 21st Century

Mei-Hsuan Lee

Abstract: Fatty liver disease is closely associated with the global obesity epidemic. As the global economy develops and diet and lifestyle habits change, obesity has become a significant public health burden worldwide, making fatty liver disease an urgent health issue that demands attention. Severe fatty liver disease significantly increases the risk of end-stage liver diseases, including cirrhosis and liver cancer. In Taiwan, chronic hepatitis B and C virus infections have historically been the major risk factors for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Due to efforts from the government and the public, including nationwide vaccination programs for newborns against chronic hepatitis B and health insurance coverage for new treatments for chronic hepatitis C, the virus clearance rate has greatly improved, raising hopes of achieving the World Health Organization's goal of eliminating chronic hepatitis viruses in the near future. Consequently, in the coming decades, fatty liver disease is expected to become one of the primary drivers of end-stage liver diseases. This article reviews previous epidemiological research on fatty liver disease, its clinical prognosis, and recent changes in medical terminology related to the disease. In addition to highlighting the importance of this emerging health issue, the article identifies potential future research directions, aiming to generate more clinical and scientific evidence to establish ways to promote healthy lifestyles, early diagnosis, and preventive intervention strategies.

Key Words: steatosis, obesity, non-communicable diseases, end-stage liver diseases

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:440-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0006

Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Mei-Hsuan Lee, Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, No. 155, Li-Nong Street, Section 2, Peitou, Taipei, Taiwan. E-mail: meihlee@nycu.edu.tw