

生体電気インピーダンス法による位相角と肝硬変患者に関連する因子

五十嵐 祐 介¹ 中山 恭 秀^{1,2} 佐 伯 千 里³
及 川 恒 一³ 大 高 愛 子¹ 安 保 雅 博²

¹ 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

² 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

³ 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

(受付 2022年3月19日 / 受理 2022年7月7日)

FACTORS AFFECTING PHASE ANGLE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Yusuke IGARASHI¹, Yasuhide NAKAYAMA^{1,2}, Chisato SAEKI³,
Tunekazu OIKAWA³, Aiko OOTAKA¹ and Masahiro ABO²

¹Department of Rehabilitation, The Jikei University Hospital

²Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

³Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

The goals of this study were to examine the relationships of the phase angle, motor function, and other items in patients with cirrhosis and to examine whether the phase angle is an index for rehabilitation intervention. The participants of the study were 100 outpatients with cirrhosis. For statistical processing, multiple regression analysis was performed via the stepwise method with the phase angle as the objective variable and with grip force, knee joint extension muscle strength, walking speed, and blood biochemical data centered on liver function as explanatory variables. The results were extracted as significant items for grip strength, albumin level, ammonia concentration, and walking speed. We found that the phase angle of patients with liver cirrhosis reflected motor function, such as walking speed, in addition to muscle strength. These findings suggest that controlling the ammonia concentration is also an important factor for improving the phase angle. The phase angle can be used for screening the physical functions of patients with cirrhosis and for determining the effect of exercise therapy.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2022;137:65-71)

Key words : phase angle, cirrhosis, physical function

I. 緒 言

本国における平均寿命の延伸は多疾患による重複障害患者の増加に繋がり、リハビリテーション分野において対象とする疾患の拡大がみられている。このため、リハビリテーション介入時や効果判定において多角的な視点と症例に適した評価が必要となってくる。その中で肝機能障害は、重複障害となる疾患の一つであり¹⁾、肝機能がエネルギー代謝の中心的な役割を担っていることから、活動能力に及ぼす影響が大きい。このため、肝機

能障害は骨格筋との関連を検討した報告が多くされている²⁾⁻⁴⁾。更に、近年では肝疾患患者において肝機能とは独立した予後因子としてサルコペニアの合併が指摘されている⁵⁾⁶⁾。先行研究は肝硬変患者を対象に予後因子を解析しており、Child-Pugh分類の悪化や分岐鎖アミノ酸 (Branched Chain Amino Acid:BCAA) 製剤の内服なし、血清アルブミン値の低下、血清アンモニア濃度の上昇などに加えてサルコペニアの合併も有意な因子と報告している⁷⁾。また、肝細胞癌患者を対象とした検討では筋肉や内臓における脂肪の蓄積に加え

てサルコペニアの合併が予後と関連すると報告している⁸⁾。肝疾患の中でも特に肝硬変は蛋白エネルギー低栄養 (Protein energy malnutrition) を中心としたサルコペニアに繋がりがやすい要因が指摘されている⁹⁾。

サルコペニアに対する治療法は主に運動療法と栄養補助が有用とされている¹⁰⁾。しかし、以前より肝疾患患者に対する運動療法は門脈圧の亢進や肝機能への負担が報告されており、積極的な検討は行われていなかった¹¹⁾¹²⁾。近年では、サルコペニア合併への注目と共に肝疾患患者への運動療法に関する検討が散見されるようになってきている¹³⁾。これらの報告において使用されている評価指標の一つに生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) がある。BIA法は非侵襲的で得られた値から四肢骨格筋量指数 (skeletal muscle mass index: SMI) を計測することができ、サルコペニアの判定基準の一つにされている¹⁴⁾。また、BIAから直接得られる指標の一つである位相角 (Phase angle) は細胞の生理機能に対する評価として検討されており、虚弱や栄養状態、身体活動能力を反映するとされている^{15)~17)}。

位相角は肝疾患患者を対象としても検討されており、生命予後や栄養状態に加え肝機能や筋力との関係が報告されている。生命予後では位相角が 5.4° を下回ると有意に予後が悪くなる¹⁸⁾とされており、栄養状態では位相角の値が低いとAlbの数値も低いとされている^{19)~21)}。肝機能ではChild-Pugh分類のクラス別に位相角の数値を比較し、クラスCとクラスA, Bの間で有意な差が示されており¹⁹⁾、筋力では握力と位相角で正の相関関係が報告されている²⁰⁾²¹⁾。一方で位相角と運動機能についての検討は、健常高齢者において位相角が高い数値であるほど歩行速度が速く筋力が高いとされている²²⁾が、肝疾患患者では不明である。肝疾患患者においても位相角と運動機能との関連

がみられれば、その他の栄養指標と照らし合わせることで日常生活の活動量を中心とした指導や直接的な運動負荷を検討する上で一つの指標になると考えられる。特に肝性脳症を生じている症例は指示理解が乏しくなる可能性があるため、客観的な評価指標としても位相角が重要な指標となるべく。

そこで、本研究は肝硬変患者の肝機能を含めた位相角に関連する因子を探り、リハビリテーション医療による運動療法介入のための指標を検討することを目的とする。

II. 対象・方法

対象は2017年4月から2020年1月までの期間で東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) 消化器・肝臓内科に外来通院しペースメーカー埋め込み術の既往が無く本研究の評価に協力を得られた連続肝硬変症例100名で基本属性をTable 1に示す。

1. 位相角

位相角は体組成計 (インボディジャパン社製, InbodyS10) にて求めた。測定肢位は臥位とし、計測前に10分間の安静時間を設けて測定した。解析に使用する値はBIAから得られた結果における右半身の50 kHzより算出した。

2. 筋力

筋力測定は膝関節伸展筋力及び握力の評価とした。膝関節伸展筋力評価はHand-Held Dynamometer (アニマ社製 μ -tasF1) を使用し、端座位にてセンサーパッドを下腿遠位端前面に接するように当て、ベルトでベッドの支柱に固定した。検者による「伸ばして」の掛け声とともに約5秒間の最大等尺性筋力を左右2回ずつ測定した。得られた数値の最大値を下腿長にてトルク換算し体重で除した値 (Nm/kg) を膝関節伸展筋力とした。握力はスモドレー式デジタル式握力計 (竹井機器工業株

Table 1. Basic information of each group

	total	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
n (number)	100	78	16	6
age (years old)	69.0 \pm 9.9	68.8 \pm 10.3	68.3 \pm 8.3	74.3 \pm 7.1
Sex (male:female)	77:23	60:18	11:5	6:0
BMI (kg/m ²)	25.3 \pm 4.8	25.1 \pm 4.3	26.7 \pm 7.1	24.6 \pm 3.0

式会社製グリップ-D) を使用し、測定方法は立位姿勢で左右2回ずつ測定し、得られた値のうち代表値を握力とした。

3. 歩行速度

歩行速度は5 m歩行路における最速歩行時間での評価とした。歩行路に前後2 mの予備路を設け、被験者に「できるだけ早く歩いてください」と指示し歩行時間を2回測定した。得られた値のうち、より短い時間から歩行速度を算出した。

4. 生化学検査

生化学検査は外来診察時における採血検査値を抽出した。対象項目は肝機能におけるタンパク合成の指標をaspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), アルブミン (Alb), 総蛋白 (TP), 胆汁合成の指標を総ビリルビン (T-Bil), ヘモグロビン (Hb), 栄養物質代謝と合成の指標をバリン, ロイシン, イソロイシン, 解毒作用の指標をアンモニアとした²³⁾。

統計処理は位相角を目的変数, その他の項目を説明変数とした重回帰分析をステップワイズ法にて行った。統計処理を行うにあたり, 各変数における正規性及び相関係数 $|r| > 0.8$ となるような変数が存在していないことを確認して実施した。また, VIF (Variance Inflation Factor) は全て10.0未満であり多重共線性に問題はみられなかった。なお, 本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ており, 被験者に説明し同意を得られた症例に

実施している (倫理番号28-196)。

III. 結 果

被験者はChild-Pugh分類Aが78名と最も多く, 男女比では77対23で男性に偏っていた。評価結果の平均値は位相角ではChild-Pugh分類A・B・Cの順で $5.2 \pm 0.8^\circ$, $4.7 \pm 0.7^\circ$, $4.1 \pm 0.8^\circ$, 握力では 34.1 ± 10.6 kg, 30.9 ± 6.7 kg, 26.5 ± 3.6 kg, Albでは 4.1 ± 0.4 g/dl, 3.1 ± 0.2 g/dl, 2.7 ± 0.7 g/dlと重症度が重度となるほど平均値が下がる傾向となった (Table 2)。重回帰分析の結果は調整済R2が0.58であり, 握力, Alb, アンモニア濃度, 歩行速度が有意な項目として抽出された (Table 3)。標準偏回帰係数は握力が0.45, Albが0.44, アンモニア濃度が0.22, 歩行速度が-0.17であった (P<0.01)。

IV. 考 察

今回の検討で抽出された握力や歩行速度は健常者を対象とした先行研究と同様の結果となった²⁴⁾²⁵⁾。握力は肝疾患患者を対象とした検討においても位相角との関係性が報告がされており, 握力が強いほど位相角の値が高いとされている²⁰⁾²¹⁾。各結果の平均値は, 位相角と握力共にChild-Pugh分類の重症度が重度になるほど値が低くなっており, 先行研究と同様の傾向を示している。また, 80歳

Table 2. Average value of each evaluation

	total	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Phase angle (°)	5.0 ± 0.9	5.2 ± 0.8	4.7 ± 0.7	4.1 ± 0.8
Grip strength (kg)	33.1 ± 9.9	34.1 ± 10.6	30.9 ± 6.7	26.5 ± 3.6
Alb (g/dl)	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.4	3.1 ± 0.2	2.7 ± 0.7
Ammonia (μ g/dl)	48.7 ± 26.4	42.0 ± 22.6	73.9 ± 29.5	64.4 ± 19.8
Walking speed (m/s)	1.8 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3

Table 3. Return to the analysis results

	B	SE B	β	
Grip strength (kg)	0.04	0.01	0.45	***
Alb (g/dl)	0.60	0.13	0.44	***
Ammonia (μ g/dl)	0.01	0.00	0.22	*
Walking speed (m/s)	-0.17	0.09	-0.17	*
R2		0.58		***

*p<.05, **p<.01, ***p<.001

以下の各症例における年代と性別を2019年にスポーツ庁が報告²⁶⁾している平均値と照らし合わせると平均以下となっている症例の割合はChild-Pugh分類Aの症例で61%、分類Bの症例で89%、分類Cの症例で100%となっていた。このように、重症度と筋力の関係性が今回の結果からも読み取ることができる。

歩行速度は地域高齢者を対象とした報告にて位相角と中程度の相関関係が報告されており²²⁾²⁵⁾、本研究の結果から肝硬変患者においても歩行速度に影響を及ぼすことが示された。本研究の結果は全体の平均値が1.8 m/sで、最も身体機能が低いChild-Pugh分類Cの群で1.5 m/sであった。国内のサルコペニアに対する歩行速度のカットオフ値は1.0m/s未満とされており²⁷⁾、この基準に該当する症例は3症例のみであった。今回の対象は外来通院している被験者のため全体的に身体機能が高い傾向となった。このため、今後は重症度分類にてChild-Pugh分類Cに該当する重度症例も含めた歩行速度と位相角の関係を検討する必要がある。

Albは肝疾患をはじめ様々な疾患症例にて報告されており^{28)–30)}、本研究のようにChild-Pugh分類でAに該当する軽度の症例を中心とした対象においても有意な変数として抽出された。これらの結果より、肝硬変患者は軽症例に対してもAlbと身体機能に対する評価を経時的に行っていく必要があると考える。

次に位相角と有意な関連がある項目としてアンモニア濃度が抽出された。アンモニアは肝臓の尿素回路により解毒され尿素として排出されるが、肝硬変ではこの尿素回路の障害により解毒機能が低下し血中アンモニア濃度の上昇をもたらされる。また、副血行路が形成されることで肝臓を通過せずに直接大循環系に流入することもアンモニア濃度上昇の原因とされている。肝臓で処理しきれなかったアンモニアは次に骨格筋で代謝されるが、この際にBCAAが消費される。BCAA濃度の低下はタンパク合成の低下をもたらし、これら一連の流れが肝硬変患者のサルコペニア発症の機序の一つである。加えて、血中アンモニア濃度の上昇は骨格筋形成を抑制するサイトカインであるミオスタチンを増強させることに加えオートファージを亢進させる。過去の報告ではミオスタチン濃

度がアンモニア値と正の相関、BCAA濃度とは逆相関がみられるとされている³¹⁾。更に、肝硬変患者の予後因子を検討した報告では、血清アンモニア濃度の高値とサルコペニア合併を有意な因子としてあげている⁷⁾。このように血中アンモニア濃度の上昇は直接的及び間接的に骨格筋の細胞破壊に繋がるため、肝硬変患者の位相角に関連する因子として抽出されたと考える。また、アンモニアは高負荷の運動や肝機能の低下により血中濃度の上昇がもたらされる。健康者への段階的な運動負荷によるアンモニア濃度の変化をまとめた報告は、運動中止後の血中濃度について最大運動負荷であっても約30分後には安静時の値に戻っている³²⁾。運動負荷によるアンモニア濃度の上昇は曲線的で一定の負荷と実施時間で急激な上昇と蓄積がみられるとされている³³⁾。このため、肝疾患患者における運動負荷は短時間で中等度が安全であるとされている³⁴⁾。また、血中アンモニア濃度はサルコペニアに関連する因子の一つとしてあげられており、先行文献でアンモニア降下薬はサルコペニアを改善しうる可能性があるとされている³⁵⁾。このように日常的なアンモニア濃度のコントロールは位相角を改善させるために必要な要因である。

今回の検討でアンモニア濃度以外の肝機能を示す生化学検査値は有意な変数として抽出されなかった。これは対象とした肝硬変患者の重症度が最も軽度であるChild-Pugh分類でAに多く偏っていたことが原因として考えられる。本研究は自力で通院できる外来患者を対象としたため、軽度の症例に偏った検討となった。このため、有意な項目として抽出されたアンモニア濃度の平均値は当院の基準値内(66–12 μg/dl)であった。また、外来患者の場合は入院患者と比べると合併疾患の影響が少ないことも考えられる。入院患者となる重度症例を中心に同様の検討を行った場合、アンモニア濃度を含む肝機能を示す検査値の位相角への影響度合は高まる可能性がある。

本研究の結果から肝硬変患者の位相角は筋力に加え歩行速度など運動機能を反映する関係性が示された。また、位相角はアンモニア濃度にも関連があり、運動機能を反映する位相角を改善させるためにはアンモニア濃度のコントロールもリハビリ

リテーション治療の介入において重要な視点の一つであることが示唆された。位相角は活動量に加えて運動強度との関係性も報告されているため、肝硬変患者に対する運動負荷を検討する場合、位相角とアンモニア濃度や Alb 値を継続的に照らし合わせることで、2~3Mets 程度の軽い負荷を中心とするのか、レジスタンストレーニングをどの程度取り入れるのか、など適切な運動負荷による介入が行えると考えられる。本研究の結果より運動療法介入のための指標として、肝硬変患者に対して運動負荷をかけたときに Alb 値が維持又は上昇している中で位相角の上昇が得られていれば症例にとって適度な運動負荷であり、位相角が変化していなければ負荷を増加できる可能性があると考えられる。一方で、Alb と位相角がともに低下している場合は症例にとって過負荷になっている可能性が考えられる。また、肝性脳症の症状がある症例は評価時における指示理解が乏しくなりやすいため、握力や歩行速度など最大努力による評価の精度が不十分となる可能性がある。更に症状が重度にみられている症例では基本動作能力においても日による変動が大きく正確な能力評価が困難となることがある。このため、位相角を評価することで患者の身体機能を適切に把握することができると思われる。

肝硬変患者に対する運動負荷量は低すぎるとサルコペニア合併の危険性が増し、高すぎると肝機能への悪化が懸念される。直接的に運動負荷をかけている先行文献^{36)~38)}のように肝硬変患者に対するトレーニングで筋力や筋肉量の増加は可能であるため、具体的に負荷量を設定することで肝機能に影響を及ぼすことのない適切な運動療法を行うことができる。位相角は肝硬変患者に対するリハビリテーション介入の中で、客観的な身体機能評価の一つとしてその他の評価指標と組み合わせることでスクリーニングや介入の効果判定として利用できると思われる。

本研究の限界として、併存疾患の影響に対する検討が行えていないことが挙げられる。対象が外来通院している患者であるため併存疾患による影響は少ないが、入院患者のような重症症例を対象とする場合は、併存疾患を症例ごとに分けた検討が必要となる。更に、浮腫による数値への影響も

今後の検討課題である。本研究の被験者で該当する症例はいなかったが、重度の肝硬変患者では浮腫の影響により体組成計による測定が困難となることがある。このため、今後は本研究の考察を踏まえた検討で重症例を対象とした位相角と運動機能との関係性を明らかにしていきたい。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kohzuki M. The definitions of multimorbidity and multiple disabilities(MMD) and the rehabilitation for MMD. *Asian Journal of Human Services*. 2015; 8: 120-30.
- 2) Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019; 54: 845-59.
- 3) Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 765-77.
- 4) Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12: e0186990.
- 5) Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med*. 2016; 55: 863-70.
- 6) Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2014; 14: 1870-9.
- 7) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015; 31: 193-9.
- 8) Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015; 63: 131-40.
- 9) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. *Hepatol Res*. 2013; 43: 106-12.
- 10) Kim H, Kim M, Kojima N, Fujino K, Hosoi E, Kobayashi H, et al. Exercise and nutritional supplementation on community-dwelling elderly Japanese women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17: 1011-9.

- 11) García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 1996; 111: 1300-6.
- 12) Saló J, Guevara M, Fernández-Esparrach G, Bataller R, Ginès A, Jimenez W, et al. Impairment of renal function during moderate physical exercise in cirrhotic patients with ascites: relationship with the activity of neurohormonal systems. *Hepatology*. 1997; 25: 1338-42.
- 13) Brustia R, Savier E, Scatton O. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42: 205-15.
- 14) Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12: 403-9.
- 15) VanderJagt DJ, Huang YS, Chuang LT, Bonnett C, Glew RH. Phase angle and n-3 polyunsaturated fatty acids in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 252-4.
- 16) Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012; 31: 854-61.
- 17) Carrasco-Marginet M, Castizo-Olier J, Rodríguez-Zamora L, Iglesias X, Rodríguez FA, Chaverri D, et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for measuring the hydration status in young elite synchronized swimmers. *PLoS One*. 2017; 12: e0178819.
- 18) Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 86: 509-16.
- 19) Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2012; 49: 19-27.
- 20) Espirito Santo Silva DD, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019; 32: 56-60.
- 21) Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017; 9: 401-8.
- 22) Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Tanaka T, et al. Phase angle is a useful indicator for muscle function in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23: 251-5.
- 23) 黒澤和平. 肝機能検査の原理とその生化学的背景. 藍野学院紀. 2016; 28: 61-72.
- 24) Tomeleri CM, Cavalcante EF, Antunes M, Nabuco HCG, de Souza MF, Teixeira DC, et al. Phase angle is moderately associated with muscle quality and functional capacity, independent of age and body composition in older women. *J Geriatr Phys Ther*. 2019; 42: 281-6.
- 25) Bittencourt DCD, Schieferdecker MEM, Macedo DS, Biesek S, Silveira Gomes AR, Rabito EI. Phase angle reflects loss of functionality in older women. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24: 251-4.
- 26) スポーツ庁 [internet]. 令和元年度体力・運動能力調査結果の概要及び報告書について. https://www.mext.go.jp/sports/b_menu/toukei/chousa04/tairyoku/kekka/k_detail/1421920_00001.htm. [accessed 2021-07-31]
- 27) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21: 300-7.
- 28) Sarmento-Dias M, Santos-Araújo C, Póinhos R, Oliveira B, Sousa M, Simões-Silva L, et al. Phase angle predicts arterial stiffness and vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2017; 37: 451-7.
- 29) Pereira MME, Queiroz MDSC, de Albuquerque NMC, Rodrigues J, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. The prognostic role of phase angle in advanced cancer patients: A systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2018; 33: 813-24.
- 30) Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr*. 2012; 31: 875-81.
- 31) Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8: 915-25.
- 32) 大西祥平, 山崎元. 運動時のアンモニア代謝. 慶應保健. 1990; 8: 9-14.
- 33) Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol*. 2010; 91: 200-19.
- 34) Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils. *J Appl Physiol*. 2020; 128: 1547-67.
- 35) 川口巧, 中野暖, 鳥村拓司. 肝疾患におけるサルコペニアの治療. 日消誌. 2018; 115: 439-48.
- 36) Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Goto E, Matsuse H, Saito H, et al. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability, and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2017; 47: E22-E34.

- 37) Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29: 1416–23.
- 38) Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance training increases muscle strength and muscle size in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 1179–87.

